

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

# Réévaluation des anti-JAK dans le rhumatisme psoriasique

RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée

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

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 29 novembre 2023

- Rhumatisme psoriasique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement de XELJANZ (tofacitinib) en association au méthotrexate et de RINVOQ (upadacitinib) en monothérapie ou en association au méthotrexate uniquement dans le « traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) dont au moins un anti-TNF ».**

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

### Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF ;
- 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 ;

la place des anti-JAK est à réserver uniquement dans traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en **3<sup>ème</sup> ligne et plus** de traitement. En l'absence de comparaison robuste de RINVOQ et de XELJANZ aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, leur place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

Cependant, dans cette indication, la Commission souligne que RINVOQ (SMR important) a démontré son efficacité sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie chez les patients en échec à au moins un anti-TNF, contrairement à XELJANZ (SMR modéré). De plus, XELJANZ doit être utilisé en association au méthotrexate, tandis que RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.

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

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

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

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

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

<p><b>Service médical rendu (SMR)</b></p>	<p><b>XELJANZ (tofacitinib) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>MODERE</b>, en association au méthotrexate, uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF.</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>	<p><b>RINVOQ (upadacitinib) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b>, en monothérapie ou en association au méthotrexate, uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF.</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<p><b>Intérêt de santé publique (ISP)</b></p>	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>	
<p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge.</b></p> <p>En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez les patients ayant eu une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF, la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.</p>	

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée <b>au maximum à 12 250 patients.</b>
<b>Demande de données</b>	La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser leur place dans la stratégie thérapeutique.
<b>Recommandations particulières</b>	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>8</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité (dont qualité de vie)	13
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	26
3.5 Modification du parcours de soins	27
3.6 Programme d'études	27
<b>4. Discussion</b>	<b>28</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>30</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	30
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	31
5.3 Service Médical Rendu	32
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	34
5.5 Population cible	34
5.6 Demande de données	35
5.7 Autres recommandations de la Commission	35

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

# 1. Contexte

Motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT	
<b>Précisions</b>	<p>Il s'agit d'une réévaluation de la classe des anti-JAK autorisés dans les maladies inflammatoires chroniques dans l'ensemble de leurs indications suite à la réévaluation de leur rapport bénéfice/risque par le PRAC ayant notamment mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables importants (MACE, TEV, infections graves, tumeurs malignes et mortalité) et entraîné des mesures de minimisation de risque pour l'ensemble de la classe.</p> <p>Cet avis ne traitera que de l'indication « rhumatisme psoriasique » (RP). Dans cette indication, RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib) sont concernés.</p>	
<b>DCI (code ATC)</b>  <b>Présentations concernées</b>	tofacitinib (L04AA29) <b>XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquettes aluminium PVC de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1) <b>XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée</b> – plaquettes aluminium PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 301 998 9 3)	upadacitinib (L04AA44) <b>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</b> – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)	
<b>Laboratoire</b>	PFIZER (exploitant)	ABBVIE (exploitant)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p><b>Indication de l'AMM</b> : « traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur »</p> <p>A noter que XELJANZ (tofacitinib) est indiqué en association au MTX uniquement alors que RINVOQ (upadacitinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.</p>	
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (centralisée) : 22/03/2017 (Polyarthrite rhumatoïde) Date des rectificatifs et teneur : 25/06/2018 (RP) PGR européen	Date initiale (centralisée) : 16/12/2019 (Polyarthrite rhumatoïde) Date du rectificatif : 22/01/2021 (RP) PGR européen

<b>Conditions et statuts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle</li> <li>• XELJANZ 5 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en hépato-gastro-entérologie, en médecine interne ou en pédiatrie.</li> <li>• XELJANZ 11 mg : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.</li> </ul> </li> <li>– <b>Statut particulier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.</li> <li>• Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie.</li> </ul> </li> <li>– <b>Statut particulier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament d'exception</li> </ul> </li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>La dose recommandée est soit de 5 mg en comprimés pelliculés administrée deux fois par jour, soit de 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour. Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>	<p>La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'inhibiteurs sélectifs de Janus kinase (JAK).</p> <p>Les Janus kinases sont des enzymes (4 familles : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire.</p>	
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– En Europe, il est pris en charge : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en Allemagne : dans l'indication de l'AMM,</li> <li>• au Royaume-Uni et en Espagne : après échec d'anti-TNF</li> <li>• en Italie : après échec de deux bDMARDs</li> </ul> </li> <li>– Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</li> </ul>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– En Europe, il est pris en charge : <ul style="list-style-type: none"> <li>• en Allemagne, aux Pays-Bas et en Belgique : dans l'indication de l'AMM,</li> <li>• au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie : après échec d'anti-TNF</li> </ul> </li> <li>– Aux Etats-Unis, il est pris ne charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</li> </ul>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>Il est également disponible dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite juvénile idiopathique et la rectocolite hémorragique.</p>	<p>Il est également disponible dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique, la dermatite atopique et la rectocolite hémorragique.</p>

<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Dans le rhumatisme psoriasique, la CT lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. (Avis du 5 décembre 2018<sup>1</sup>).</p> <p>A noter que concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé son utilisation après échec d'au moins un anti-TNF (3<sup>ème</sup> ligne et plus).</p>	<p>Dans le rhumatisme psoriasique, la CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (Avis du 19 mai 2021<sup>2</sup>).</p> <p>A noter que concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé son utilisation après échec d'au moins un anti-TNF (3<sup>ème</sup> ligne et plus).</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 4 octobre 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 25 octobre 2023.</li> <li>• Date d'audition des laboratoires : 29 novembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>	

<sup>1</sup> HAS - Avis de la CT d'inscription de XELJANZ dans le RP du 5 décembre 2018 : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2894923/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2894923/fr/xeljanz-tofacitinib-anti-jak-1-et-3)

<sup>2</sup> HAS - Avis de la CT d'inscription de RINVOQ dans le RP du 19 mai 2021 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3271030/fr/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271030/fr/rinvoq-upadacitinib-rhumatisme-psoriasique)

## 2. Environnement médical

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

#### Description de la maladie

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondyloarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale, des enthésites et/ou des dactylites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanées (psoriasis cutané et/ou unguéal), des uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

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

La maladie évolue par poussées, séparées de périodes de rémission. Avec le temps et en l'absence de traitement, l'inflammation persistante des articulations provoque des déformations progressives pouvant entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins important en fonction du degré des douleurs, de l'enraidissement et de la déformation des articulations.

#### Épidémiologie<sup>3,4</sup>

En France, la maladie touche 0,19 % de la population adulte. Elle affecte particulièrement les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale.

### 2.2 Prise en charge actuelle

#### Objectifs

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022<sup>5</sup> et de l'EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) de 2019<sup>6,7</sup>, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

#### Traitements

Le traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> ligne repose sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux

<sup>3</sup> Saraux A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1431-5.

<sup>4</sup> Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur. 2007;14-246-A-10

<sup>5</sup> Wendling D et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2022; 89 (3)

<sup>6</sup> Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.

<sup>7</sup> A noter que les recommandations de l'EULAR sont en cours de mise à jour, à la date du présent avis, elles ne sont toujours pas publiées.

AINS pour les douleurs résiduelles. La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, elles doivent être privilégiées en cas de localisation unique.

Les traitements de fond (*Disease Modifying AntiRheumatic Drug* - DMARD) sont classés en 3 catégories :

- csDMARD (*Conventional Synthetic DMARD*) : méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine ;
- bDMARD (*biologic DMARD*) : anti-TNF, anti-interleukines ;
- tsDMARD (*targeted Synthetic DMARD*) : anti-JAK, inhibiteurs de la phosphodiesterase 4.

Les csDMARD doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, en cas de psoriasis cutané, le méthotrexate doit être privilégié. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En cas de maladie résistante au traitement conventionnel, ou d'atteinte structurale, ou de MICI active, d'uvéite réfractaire ou récidivante, un bDMARD ou tsDMARD doit être envisagé. On peut privilégier en 1<sup>ère</sup> intention un anti-TNF ou anti-IL-17. L'association du méthotrexate à un traitement ciblé ne doit pas être systématique.

- En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNF
- En cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17, un anti-IL12/23 ou un anti-IL23
- En cas d'atteinte axiale associée, on doit privilégier un anti-TNF, un anti-IL17 ou un JAKi

On peut considérer l'aprémilast en cas de rhumatisme psoriasique en l'absence de maladie sévère (sans atteinte structurale) et résistante au traitement conventionnel.

Selon les recommandations actualisées de la SFR de 2022, en cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé, il faut éliminer des raisons, autre que le rhumatisme psoriasique lui-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique, ...) avant d'envisager un 2<sup>ème</sup> traitement ciblé.

- En cas d'inefficacité primaire à un premier anti-TNF, il semble pertinent de changer de cible et de passer à un anti-IL-17.
- En cas d'échappement secondaire à un premier anti-TNF, il peut être proposé un second anti-TNF ou un anti-IL-17.

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne, néanmoins la Commission a recommandé que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus de traitement de fond). La Commission a considéré que la place des anti-JAK se situe en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (notamment les anti-interleukines) ne pouvait être précisée.

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

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation de RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

## → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI)	NOM du Laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Anti-TNF</b>				
<b>ENBREL (éta-nercept)</b> et ses biosimilaires	PFIZER	29/10/2003 (Inscription) et RI en 2019	Important (ISP)	ASMR II vs MTX
<b>HUMIRA (adali-mumab)</b> et ses biosimilaires	ABBVIE	02/11/2005 (Inscription) et RI en 2016	Important (ISP)	ASMR II comme étanercept
<b>REMICADE (infliximab)</b> et ses biosimilaires	MSD FRANCE	26/04/2006 (Inscription)	Important (ISP)	ASMR II comme autres anti-TNF
<b>SIMPONI (golimumab)</b>	MSD FRANCE	01/02/2012 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V vs autres anti-TNF
<b>CIMZIA (certolizumab pégol)</b>	UCB PHARMA SA	01/10/2014 (Inscription) et RI en 2016	Important (pas d'ISP)	ASMR V vs autres anti-TNF
<b>Inhibiteurs d'interleukines</b>				
<b>STELARA (ustékinumab)</b> anti-IL 12 et 23	JANSSEN-CILAG	15/10/2014 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V vs anti-TNF
<b>COSENTYX (sécukinumab)</b> anti-IL-17	NOVARTIS PHARMA	22/06/2016 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V vs anti-TNF et ustékinumab
<b>TALTZ (ixékizumab)</b> anti-IL-17	LILLY	04/04/2018 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
<b>TREMFYA (guselkumab)</b> anti-IL-23	JANSSEN-CILAG	19/05/2021 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
<b>SKYRIZI (risankizumab)</b> anti-IL-23	ABBVIE	23/03/2022 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
<b>Inhibiteur de la phosphodiesterase 4</b>				
<b>OTEZLA (aprémilast)</b>	CELGENE	02/12/2015 (Inscription)	Insuffisant en monothérapie Faible en association après échec de bDMARD (3 <sup>ème</sup> ligne ou plus) (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
<b>Inhibiteurs de Janus Kinase</b>				
<b>XELJANZ (tofacitinib)</b>	PFIZER	05/12/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie
<b>RINVOQ (upadacitinib)</b>	ABBVIE	19/05/2021 (inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017 dans le traitement, seul ou en association avec le MTX, du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant à ce jour aucune demande de prise en charge n'a été sollicitée par le laboratoire dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

Lors de l'inscription de XELJANZ dans cette indication, aucune comparaison directe n'était attendue versus CIMZIA (certolizumab pegol), les inhibiteurs d'anti-interleukines et RINVOQ (upadacitinib) qui n'étaient pas disponibles à la date de réalisation (date de début d'inclusion OPAL BEYOND : 22 août 2013) compte tenu d'un développement concomitant.

Lors de l'inscription de RINVOQ dans cette indication, aucune comparaison directe n'était attendue versus TALTZ, TREMFYA, SKYRIZI et XELJANZ qui n'étaient pas disponibles à la date de réalisation (date de début d'inclusion SELECT-PsA2 : 17 avril 2017) compte tenu d'un développement concomitant.

A noter que BIMZELX (bimekizumab) a obtenu l'AMM le 5 juin 2023 dans le RP actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Il n'a pas été évalué par la Commission de Transparence.

#### → Traitements non-médicamenteux

Les thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales. Couverture du besoin médical

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Dans le RP, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

#### Efficacité

Une synthèse des études disponibles figure dans le tableau 2 ci-dessous. En bleu sont mentionnées les nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation et analysées dans le présent avis

Tableau 2 : Synthèse des données d'efficacité disponibles

XELJANZ (tofacitinib)	RINVOQ (upadacitinib)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Etude de phase III OPAL BROADEN<sup>8</sup></b> (NCT01877668) - résultats finaux du 18/12/2015                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisée, comparative versus placebo en double aveugle de 12 mois</li> <li>• chez 422 patients ayant eu une réponse inadéquate à un csDMARD et naïfs d'anti-TNF (2<sup>ème</sup> ligne),</li> </ul> </li> <li>- <b>Etude de phase III OPAL BEYOND<sup>9</sup></b> (NCT01882439) - résultats finaux du 04/04/2016                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisée, comparative versus placebo en double aveugle de 6 mois</li> <li>• chez 394 patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF (3<sup>ème</sup> ligne)</li> </ul> </li> <li>- <b>Etude de phase III d'extension à long terme OPAL BALANCE<sup>10</sup></b> (NCT01976364) - Analyse intermédiaire du 25/01/2017 <b>et analyse finale du 20/05/2019</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En ouvert de 36 mois</li> <li>• Chez 686 patients issus d'OPAL BEYOND et OPAL BROADEN</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Etude de phase III SELECT-PsA 1<sup>11</sup></b> (NCT03104400) - résultats principaux du 13/12/2019, données de suivi à la semaine 56 et <b>étude d'extension à long terme à la semaine 104</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisée, comparative versus placebo et adalimumab, en double aveugle de 24 semaines</li> <li>• chez 1 705 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un non-bDMARD (2<sup>ème</sup> ligne) ;</li> </ul> </li> <li>- <b>Etude de phase III SELECT-PsA 2<sup>12</sup></b> (NCT03104374) - résultats principaux du 09/10/2019 et données de suivi à la semaine 56                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle de 24 semaines</li> <li>• chez 642 ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne)</li> </ul> </li> </ul>

A noter que les laboratoires ont également fourni 2 méta-analyses qui ne seront pas décrites dans cet avis :

- L'étude Sarabia et al<sup>13</sup> dont l'objectif était de déterminer l'efficacité de plusieurs JAKi dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, ainsi que d'évaluer leur profil de tolérance. Cette étude ne permettait pas de conclure sur des comparaisons entre les anti-JAK en raison notamment de l'hétérogénéité et du manque de puissance. Les résultats de cette méta-analyse n'apportent pas d'informations supplémentaires robustes par rapport aux données déjà disponibles pour l'upadacitinib et le tofacitinib.
- L'étude Campanaro et al<sup>14</sup> dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la sécurité de plusieurs JAKi dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Les études incluses dans cette méta-analyse sont les études pivots du tofacitinib et de l'upadacitinib qui ont déjà été analysées par la CT ainsi qu'une étude de phase II du filgotinib n'ayant pas l'AMM dans cette indication. Cette étude ne permettait pas de conclure sur des comparaisons entre anti-JAK. Les résultats de cette méta-analyse n'apportent pas d'informations supplémentaires robustes par rapport aux données déjà disponibles pour l'upadacitinib et le tofacitinib.

## Tolérance

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

<sup>8</sup> Mease P. et al. « Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis ». NEJM 2017; 377 : 1537-50

<sup>9</sup> Gladman D. et al. « Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors ». NEJM 2017; 377 : 1525-36

<sup>10</sup> Nash et al. Safety and efficacy of tofacitinib up to 48 months in patients with active psoriatic arthritis: final analysis of the OPAL Balance long-term extension study, The Lancet Rheumatology, Volume 3, Issue 4, 2021.

<sup>11</sup> Iain B. McInnes et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2021; 384:1227-1239

<sup>12</sup> Mease PJ et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. Ann Rheum Dis 2021; 80:312– 320.

<sup>13</sup> Sarabia et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Rheumatol. 2022 Sep 27;6(1):71

<sup>14</sup> Campanaro et al. A. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2021 Oct;20(10).

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

### Données d'utilisation

Les données d'utilisation retenues dans cet avis reposent sur les données issues du registre français MAJIK (extraction du 8 novembre 2022) pour le profil des patients traités en vie réelle et sur les données du GERS pour les données de vente cumulées sur l'année 2022.

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

### 3.2.1 XELJANZ (tofacitinib)

Dans le cadre de cette réévaluation, les nouvelles données d'efficacité reposent sur les résultats finaux de l'étude d'extension à long terme de l'étude OPAL-BALANCE. Les données précédemment analysées par la Commission ainsi que ces résultats à long terme sont résumés ci-dessous.

#### → OPAL BROADEN (2<sup>ème</sup> ligne)

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée d'un an et dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tofacitinib versus placebo en termes d'efficacité chez 422 patients ayant précédemment eu une réponse inadéquate à un csDMARD (2<sup>ème</sup> ligne). A noter que l'étude comportait deux bras tofacitinib, un au dosage de 5 mg deux fois par jour (posologie AMM) et un au dosage de 10 mg deux fois par jour (posologie hors AMM) et seules les données aux posologies de l'AMM ont été considérées. De plus, l'étude comprenait également un bras adalimumab aux posologies de l'AMM, cependant aucune comparaison avec gestion du risque alpha n'était prévue au protocole.

Les patients inclus étaient des adultes atteints d'un RP actif et d'un psoriasis en plaques. Ils avaient précédemment reçu du MTX pour 92,7% d'entre eux. Au cours de l'étude, tous les patients ont reçu un traitement concomitant par csDMARD (méthotrexate pour 83,9% d'entre eux).

Le tofacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- Le pourcentage de répondeurs à l'ACR 20<sup>15</sup> à 3 mois : 50% vs 33 % :  $\Delta = 17\%$  (IC<sub>95%</sub>= [4 ; 30] ; p = 0,01)
- La variation d'HAQ-DI<sup>16</sup> à 3 mois : -0,35 vs -0,18 ; p= 0,0062
- Le pourcentage de répondeurs au PASI 75<sup>17</sup> à 3 mois : 43 % vs 15 % ; p ≤ 0,05

<sup>15</sup> La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration ≥ 20% sur :

- le nombre d'articulations douloureuses (parmi 68) ET
- le nombre d'articulations gonflées (parmi 66) ET

- au moins 3 des 5 domaines suivants : activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100), activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100), douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100), score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Protéine C réactive de haute sensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

<sup>16</sup> HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire- Disability Index. Le score HAQ-DI est compris entre 0 et 3; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution > 0,25 est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente.

<sup>17</sup> PASI : index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète. Dans ces études, le score PASI 75 n'a été évalué que chez les patients présentant un score BSA > 3% et un PASI > 0 à l'inclusion.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le score d'enthésite (LEI) à la posologie de l'AMM, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants dont la qualité de vie (score SF36<sup>18</sup>, FACIT-F<sup>19</sup>). Ainsi aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

### → OPAL BEYOND (3<sup>ème</sup> ligne et plus)

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée de 6 mois et dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tofacitinib versus placebo en termes d'efficacité chez 394 patients ayant précédemment eu une réponse inadéquate à au moins un bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus). A noter que l'étude comportait deux bras tofacitinib, un au dosage de 5 mg deux fois par jour (posologie AMM) et un au dosage de 10 mg deux fois par jour (posologie hors AMM) et seules les données aux posologies de l'AMM ont été considérées.

Les patients inclus étaient des adultes atteints d'un RP actif et d'un psoriasis en plaques. Ils avaient précédemment reçu au moins un anti-TNF pour 91 % d'entre eux. Au cours de l'étude, tous les patients ont reçu un traitement concomitant par csDMARD (méthotrexate pour 71,6 % d'entre eux).

Le tofacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- Le pourcentage de répondeurs à l'ACR 20 à 3 mois : 50 % vs 24 % :  $\Delta = 26\%$  (IC<sub>95%</sub> = [14,7 ; 37,2] ;  $p < 0,0001$ )
- La variation d'HAQ-DI à 3 mois : -0,39 vs -0,14 ;  $p < 0,0001$

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la réponse PASI 75 à 3 mois, à la posologie de l'AMM, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants dont la qualité de vie (score SF36, FACIT-F). Ainsi aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

### → OPAL BALANCE (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne et plus, extension à long terme)

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, d'extension à long terme, en ouvert, d'une durée de 36 mois ayant inclus 686 patients issus d'OPAL BEYOND et OPAL BROADEN. L'objectif principal était de tolérance et les critères d'efficacité étaient des objectifs secondaires avec un faible niveau de preuve.

A la date de l'analyse finale, la durée moyenne de traitement par tofacitinib était de 879 jours. Les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité sur les critères ACR20, ACR50, ACR70, PASI75, score PGA-PsO, LEI et DSS.

## 3.2.2 RINVOQ (upadacitinib)

Dans le cadre de cette réévaluation le laboratoire, en termes de nouvelles données d'efficacité, a fourni l'étude d'extension à long terme à la semaine 104 de SELECT-PsA1. Les données précédemment analysées par la Commission ainsi que ces résultats à long terme sont résumés ci-dessous.

### → SELECT-PsA1 (2<sup>ème</sup> ligne et plus)

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines et dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'upadacitinib versus placebo et la non-infériorité et supériorité versus adalimumab en termes d'efficacité chez 1705 patients ayant

<sup>18</sup> SF36 : score compris entre 0 et 100 qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale ; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. Une amélioration de 5 points ou plus du score SF36 est considérée comme une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente.

<sup>19</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Il s'agit d'un questionnaire de 13 items, le score total varie de 0 to 52, plus le score est élevé plus la fatigue est moindre.

précédemment eu une réponse inadéquate à au moins un non-bDMARD (2<sup>ème</sup> ligne et plus). A noter que l'étude comportait deux bras upadacitinib, un au dosage de 15 mg (posologie AMM) et un au dosage de 30 mg (posologie hors AMM), seules les données à la posologie de l'AMM ont été considérées.

Les patients inclus étaient des adultes atteints d'un RP actif et d'un psoriasis en plaques ou ayant un antécédent de psoriasis. Ils avaient précédemment reçu du MTX pour 91,7 % d'entre eux. Au cours de l'étude, 81,7% des patients recevaient un traitement concomitant par un non-bDMARD (principalement le MTX seul dans 63,6 % des cas) et 18,3 % des patients étaient en monothérapie.

L'upadacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- Le pourcentage de répondeurs à l'ACR 20 à 12 semaines : 70,6 % vs 36,2 % :  $\Delta = 34,5$  % (IC<sub>95%</sub>= [28,2 ; 40,7] ; p < 0,0001).
- La capacité fonctionnelle : variation d'HAQ-DI à 12 semaines : -0,42 vs -0,14 ;  $\Delta = -0,28$  (-0,35 ; -0,22) ; p < 0,0001
- L'atteinte cutanée :
  - pourcentage de répondeurs au sIGA<sup>20</sup> du psoriasis à la semaine 16 : 41,9 % vs 10,9 % ;  $\Delta = 31,1$  % (IC<sub>95%</sub>= [24,7 ; 37,5] ; p < 0,0001).
  - pourcentage de répondeurs au PASI 75 à la semaine 16 : 62,6 % vs 21,3 % ;  $\Delta = 41,3$  % (IC<sub>95%</sub>= [32,8 ; 49,8] ; p < 0,0001).
- La progression structurale : variation du SHS20<sup>21</sup> à la semaine 24 : -0,04 vs 0,25 ;  $\Delta = -0,29$  (IC<sub>95%</sub>= [-0,44 ; -0,14] ; p = 0,0004).
- L'activité de la maladie : pourcentage de répondeurs MDA<sup>22</sup> à la semaine 24 : 36,6 % vs 12,3 % ;  $\Delta = 24,3$  % (IC<sub>95%</sub>= [-18,8 ; 29,8] ; p = 0,0004).
- La résolution des enthésites à la semaine 24 (score LEI = 0)<sup>23</sup> : 53,7 % vs 32,4 % ;  $\Delta = 21,3$  % (IC<sub>95%</sub>= [13,0 ; 29,7] ; p = 0,0004).
- La qualité de vie :
  - Variation du SF-36 PCS à S12 : 7,86 vs 3,19 ;  $\Delta = 4,67$  (IC<sub>95%</sub>= [3,67 ; 5,67] ; p = 0,0004).
  - Variation du FACIT-F à S12 : 6,3 vs 2,8 ;  $\Delta = 3,5$  (IC<sub>95%</sub>= [2,4 ; 4,7] ; p = 0,0004).

De plus, l'upadacitinib a démontré sa non-infériorité par rapport à l'adalimumab sur le pourcentage de répondeurs ACR20 à la semaine 12 : 70,6 % vs 65,8 ;  $\Delta = 4,8$  (IC<sub>95%</sub>= [-1,5 ; 11,2] ; p = 0,0004).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de supériorité entre l'upadacitinib et l'adalimumab sur l'ACR20 à la semaine 12, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Ainsi aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

A titre exploratoire, les résultats de l'étude d'extension à long terme à la semaine 104 portant sur 1272 patients ont suggéré un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal (pourcentage de répondeurs ACR20 du groupe upadacitinib = 87,9 %) et sur d'autres critères de jugement secondaires et exploratoires (ACR50/70, PASI75/90/100, de résolution des enthésites et dactylites, MDA, BASDAI50). La fin de la phase d'extension sera à la semaine 260.

<sup>20</sup> Échelle globale d'évaluation du psoriasis par l'investigateur (Static Investigator Global Assessment) : il s'agit d'un indice fonctionnel sous forme d'auto-questionnaire rempli par le patient permettant d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients. Ce questionnaire est composé de 20 items répartis en 8 catégories. La réponse à ce score a été évalué uniquement pour les patients ayant un sIGA de référence  $\geq 2$ . Un patient était considéré comme répondeur si son score était de 0 ou 1 et amélioration  $\geq 2$  par rapport à l'inclusion.

<sup>21</sup> Sharp/van der Heijde Score : score d'érosion articulaire radiographique

<sup>22</sup> Activité minimale de la maladie (Minimal Disease Activity)

<sup>23</sup> Indice de Leeds pour les enthésites (Leeds Enthesitis Index)

### → SELECT-PsA2 (3<sup>ème</sup> ligne et plus)

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative, randomisée en double aveugle, d'une durée de 24 semaines et dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'upadacitinib versus placebo en termes d'efficacité chez 642 patients ayant précédemment eu une réponse inadéquate à au moins un bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus). A noter que l'étude comportait deux bras upadacitinib, un au dosage de 15 mg (posologie AMM) et un au dosage de 30 mg (posologie hors AMM), seules les données à la posologie de l'AMM ont été considérées.

Les patients inclus étaient des adultes atteints d'un RP actif et d'un psoriasis en plaques ou ayant un antécédent de psoriasis. Ils avaient précédemment reçu de l'adalimumab pour 46,6 % d'entre eux. A l'inclusion, seulement 46,2 % des patients recevaient un traitement concomitant par non-bDMARD.

L'upadacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- Le pourcentage de répondeurs à l'ACR 20 à 12 semaines : 56,9 % vs 24,1 % ;  $\Delta = 32,8$  % (IC<sub>95%</sub>= [24 ; 41,6] ; p < 0,0001).
- La capacité fonctionnelle : variation d'HAQ-DI à 12 semaines : -0,30 vs -0,10 ;  $\Delta = -0,21$  (-0,30 ; -0,12) ; p < 0,0001
- L'atteinte cutanée :
  - pourcentage de répondeurs au sIGA<sup>24</sup> du psoriasis à la semaine 16 : 36,8 % vs 9,2 % ;  $\Delta = 27,6$  % (IC<sub>95%</sub>= [19,2 ; 36,1] ; p < 0,0001).
  - pourcentage de répondeurs au PASI 75 à la semaine 16 : 52,3 % vs 16,0 % ;  $\Delta = 36,3$  % (IC<sub>95%</sub>= [25,6 ; 46,9] ; p < 0,0001).
  - variation du SAPS à la semaine 16<sup>25</sup> : -24,4 vs -1,5 ; ;  $\Delta = -22,9$  (IC<sub>95%</sub>= [-27,4 ; -18,4] ; p < 0,0001).
- L'activité de la maladie : pourcentage de répondeurs MDA à la semaine 24 : 25,1 % vs 2,8 % ;  $\Delta = 22,3$  % (IC<sub>95%</sub>= [16,0 ; 28,6] ; p < 0,0001).
- La qualité de vie :
  - Variation du SF-36 PCS à S12 : 5,15 vs 1,62 ;  $\Delta = 3,52$  (IC<sub>95%</sub>= [2,07 ; 4,98] ; p < 0,0001).
  - Variation du FACIT-F à S12 : 5,0 vs 1,3 ;  $\Delta = 3,7$  (IC<sub>95%</sub>= [2,0 ; 5,4] ; p < 0,0001).

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

A titre exploratoire, les résultats des données de suivi à la semaine 56 ont suggéré un maintien de l'efficacité sur le critère de jugement principal : pourcentage de répondeur ACR20 du groupe upadacitinib = 79,6 %. La fin de la phase d'extension sera à la semaine 260.

<sup>24</sup> Échelle globale d'évaluation du psoriasis par l'investigateur (Static Investigator Global Assessment) : il s'agit d'un indice fonctionnel sous forme d'auto-questionnaire rempli par le patient permettant d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients. Ce questionnaire est composé de 20 items répartis en 8 catégories. La réponse à ce score a été évalué uniquement pour les patients ayant un sIGA de référence  $\geq 2$ . Un patient était considéré comme répondeur si son score était de 0 ou 1 et amélioration  $\geq 2$  par rapport à l'inclusion.

<sup>25</sup> Auto-évaluation du psoriasis par le patient (Self-Assessment of Psoriasis Symptoms). Le SAPS est un questionnaire auto-administré en 11 items des symptômes du psoriasis qui comprend des questions sur : la douleur, la démangeaison, la rougeur, la desquamation, l'écaillage, le saignement, la brûlure, la piqûre, la sensibilité, la douleur due à la fissuration de la peau et la douleur articulaire. Le score final varie de 0 à 10, un score plus faible indiquant moins de signes/symptômes du psoriasis et un score plus élevé indiquant les signes/symptômes les plus graves pouvant survenir.

### 3.3 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.

#### 3.3.1 Réévaluation par le PRAC de la classe des anti-JAK<sup>26</sup>

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

##### 3.3.1.1 Contexte

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

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

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

<sup>26</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report. Procedure Art 20 of Regulation No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) ; Cibinqo (abrocitinib) ; Olumiant (baricitinib) ; Rinvoq (upadacitinib) ; Jyseleca (filgotinib). EMA/586384/2022. 12 January 2023.

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

### 3.3.1.2 Résumé de l'étude ORAL Surveillance A3921133

#### Objectif et méthodologie

L'étude ORAL Surveillance (A3921133) est une **étude de tolérance de phase IIIb/IV** (N = 4 362) **comparant le tofacitinib à deux doses, 5 mg (posologie de l'AMM) et 10 mg (posologie hors AMM), deux fois par jour aux anti-TNF $\alpha$** . L'étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire<sup>27</sup>. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission dans l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

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

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

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

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

#### Principaux résultats (cf. RCP)

L'étude n'a pas répondu au critère de non-infériorité pour la comparaison principale des doses combinées de tofacitinib avec 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-année. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) d'EP pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été respectivement de 2,93 (0,79-10,83) et de 8,26 (2,49-27,43).

<sup>27</sup> Les facteurs de risques cardiovasculaires étaient définie comme : tabagisme actif, diagnostic d'hypertension, HDL<40mg/dl, diabète sucré, antécédents familiaux de coronaropathie précoce, antécédents de coronaropathie incluant antécédents de revascularisation, pontage aortocoronarien, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, angor instable, syndrome coronarien aigu, et présence de maladie extra-articulaire associée à une PR, par ex., nodules, syndrome de Sjögren, anémie des maladies chroniques, manifestations pulmonaires.

Chez les patients traités par tofacitinib chez lesquels une EP a été observée, la majorité (97 %) présentait des facteurs de risque de MTEV.

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

**Tableau 3 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les MACE, les infarctus du myocarde et les maladies thromboemboliques veineuses**

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 4 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes<sup>a</sup>

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

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

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

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

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

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

### 3.3.1.3 Conclusions du PRAC & modification des AMM

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

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

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

#### Effets classe des anti-JAK

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

- Etant donné que les événements de sécurité sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les populations traitées par n'importe lequel des inhibiteurs de JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de sécurité sont pertinentes pour toutes les indications approuvées, y compris pour les populations atteintes de dermatite atopique et d'alopecie areata.

### Modifications des AMM des anti-JAK réévalués

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

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

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

A noter que plusieurs pays membres du CHMP, dont la France, étaient en faveur de mesures d'utilisation plus restrictive<sup>28</sup>. « Ils considèrent qu'une restriction des indications est nécessaire pour maintenir leur balance bénéfique/risque positive, en tenant compte de la disponibilité d'alternatives autorisées, sur la base des motifs suivants :

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

<sup>28</sup> Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Divergent statement. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004214/0048. Cibinqo (abrocitinib) EMEA/H-A20/1517/C/005452/0003. Olumiant (baricitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004085/0032. Rinvoq (upadacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004760/0017. Jyseleca (filgotinib) EMEA/H-A20/1517/C/005113/0014.

- 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).

### 3.3.2 Profil de tolérance de XELJANZ (tofacitinib)

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

##### Polyarthrite rhumatoïde

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

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

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

Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement

au cours des 3 premiers mois dans les études cliniques contrôlées, étaient le zona (0,19 %) et la pneumonie (0,15 %).

Rhumatisme psoriasique

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

### Données issues du PGR

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

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

### Données issues des PSURS

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

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

### 3.3.3 Profil de tolérance de RINVOQ (upadacitinib)

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

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

transaminase (4,3 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %), la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %), l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %) et l'hypercholestérolémie (2,2 %).

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

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

### Données issues du PGR

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

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

### Données issues des PSURS

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

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

## 3.4 Données d'utilisation

### 3.4.1 XELJANZ (tofacitinib)

#### Données de ventes XELJANZ – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de XELJANZ sont détaillées dans le tableau 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
<b>XELJANZ 5 mg</b>	25 302	228	25 530
<b>XELJANZ 10 mg</b>	5 040	5	5 045
<b>XELJANZ 11 mg</b>	6 407	33	6 440
<b>Total</b>	36 749	266	37 015

### 3.4.2 RINVOQ (upadacitinib)

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

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

A la date d'extraction du 8 novembre, il y avait 87 patients atteint d'un rhumatisme psoriasique traités par upadacitinib. Les patients étaient âgés d'environ 57 ans en médiane, Il s'agissait principalement de femmes à 72 %. La totalité des patients avaient reçu l'upadacitinib à la posologie de l'AMM. Environ 40 % des patients traités avaient des facteurs de risques cardiovasculaires.

A noter qu'en termes de traitement de fond, seulement 1 patient n'avait reçu aucun DMARD antérieur. Environ 72 % des patients avaient précédemment reçu un traitement par csDMARD, principalement le méthotrexate et 92 % avaient reçu un traitement par bDMARD, principalement des anti-TNF. La majorité des patients (85,1%) n'avaient pas reçu de traitements concomitants à l'inclusion.

#### Données de ventes RINVOQ – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de RINVOQ sont détaillées dans le tableau 6 ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de RINVOQ ont été effectuées en officine de ville (98,5%). Le nombre moyen de boîtes de RINVOQ délivrées chaque mois en France est de 4 619 boîtes tous dosages et indications confondues.

Tableau 6 : Données GERS XELJANZ 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

### 3.5 Modification du parcours de soins

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

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

### 3.6 Programme d'études

#### 3.6.1 XELJANZ (tofacitinib)

##### → Dans l'indication évaluée

Selon les informations fournies par le laboratoire, aucune nouvelle étude interventionnelle n'est en cours dans le rhumatisme psoriasique. Deux études observationnelles sont en cours, l'étude TOPSATI (résultats attendus pour juillet 2025) et une étude évaluant les initiateurs du Tofacitinib dans le registre CorEvitas SpA (résultats attendus pour le 15 février 2025).

### → Dans d'autres indications

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

## 3.6.2 RINVOQ (upadacitinib)

### → Dans l'indication évaluée

Selon les informations fournies par le laboratoire, aucune nouvelle étude interventionnelle n'est en cours dans le rhumatisme psoriasique. Les résultats finaux des études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 à la semaine 260 sont attendus pour le 2<sup>ème</sup> trimestre 2024 et le 3<sup>ème</sup> trimestre 2023 respectivement.

### → Dans d'autres indications

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

## 4. Discussion

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

### Efficacité

#### XELJANZ (tofacitinib)

Pour rappel, le tofacitinib à la posologie de l'AMM, en association à un csDMARD a démontré à travers 2 études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle chez des patients avec un RP actif :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec de csDMARD et naïfs d'anti-TNF), sa supériorité versus placebo, sur la réponse clinique avec un effet modeste, sur la capacité fonctionnelle du patient et sur l'atteinte cutanée.
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec d'anti-TNF) sa supériorité versus placebo, sur la réponse clinique avec un effet modeste et sur la capacité fonctionnelle du patient.

Dans le cadre de cette réévaluation, le tofacitinib en association à un csDMARD a suggéré un maintien de son efficacité à long termes avec les données d'extension d'une durée de suivi de 2,4 ans en médiane des patients inclus dans les études précédemment évaluées (étude OPAL-BALANCE).

Cependant, la Commission regrette :

- l'absence de donnée structurale robuste (progression radiographique)
- l'absence de donnée de qualité de vie robustes ;
- l'utilisation de l'ACR20 comme critère de réponse clinique, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).
- l'absence de comparaison robuste versus comparateur actif : anti-TNF en 2<sup>ème</sup> ligne et anti- IL ou anti-PDE4 en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus.

## RINVOQ (upadacitinib)

Pour rappel, l'upadacitinib à la posologie de l'AMM, en association ou non à un non bDMARD, a démontré à travers 2 études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle chez des patients avec un RP actif :

- En 2<sup>ème</sup> ligne et plus (échec de csDMARD ou aprémilast et naïfs de bDMARD) :
  - sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique, l'atteinte cutanée, l'activité de la maladie, l'efficacité structurale, la capacité fonctionnelle du patient et la qualité de vie.
  - sa non-infériorité par rapport à l'adalimumab sur la réponse clinique.
- En 3<sup>ème</sup> ligne et plus (échec d'au moins un bDMARD) : sa supériorité par rapport au placebo sur la réponse clinique, l'atteinte cutanée, l'activité de la maladie, la capacité fonctionnelle du patient et la qualité de vie.

Dans le cadre de cette réévaluation, l'upadacitinib en monothérapie ou en association à un non bDMARD, en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, a suggéré un maintien de son efficacité à long terme sur la réponse clinique avec les données d'extension d'une analyse exploratoire à 104 semaines de l'étude SELECT-PsA1.

Cependant, la Commission regrette :

- en 3<sup>ème</sup> ligne et plus, l'absence de donnée structurale robuste (progression radiographique)
- l'utilisation de l'ACR20 comme objectif de réponse clinique, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).
- l'absence de comparaison robuste versus comparateur actif en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus (anti-IL ou anti-PDE4).

**Au total, dans le rhumatisme psoriasique :**

- **en 2<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec de csDMARD) :**
  - **le tofacitinib et l'upadacitinib ont démontré leur efficacité par rapport au placebo sur la réponse clinique, sur la capacité fonctionnelle et sur l'atteinte cutanée. A noter que la quantité d'effet du tofacitinib sur la réponse clinique reste modeste.**
  - **L'upadacitinib a également démontré :**
    - sa supériorité par rapport au placebo sur l'efficacité structurale et la qualité de vie,
    - sa non-infériorité par rapport à l'adalimumab sur la réponse clinique.
- **en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (après échec de bDMARD) :**
  - **le tofacitinib et l'upadacitinib ont démontré leur efficacité par rapport au placebo sur la réponse clinique et sur la capacité fonctionnelle et sur l'atteinte cutanée. A noter que la quantité d'effet du tofacitinib sur la réponse clinique reste modeste.**
  - **L'upadacitinib a également démontré sa supériorité par rapport au placebo sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie.**
  - **Aucun des deux traitements n'a démontré d'efficacité sur la progression radiographique.**
  - **Aucun des deux traitements ne s'est comparé à un comparateur cliniquement pertinent.**

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

## Tolérance

Depuis la première évaluation de ces anti-JAK, le recul sur la tolérance de cette classe de médicaments est bien plus important. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque par le PRAC a eu lieu, notamment compte tenu des résultats de l'étude randomisée, ouverte, de phase IIIb/IV ORAL SURVEILLANCE comparant le tofacitinib à un anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant certains facteurs de risque. Après examen de cette étude ainsi que l'ensemble des données disponibles sur les autres anti-JAK, le PRAC a conclu que le tofacitinib augmente les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de cancers, notamment de cancers cutanés, de thromboembolie veineuse, d'infections graves et de décès. De plus il a estimé que ces risques graves s'appliquaient à l'ensemble des inhibiteurs de janus kinases indiqués dans les maladies inflammatoires chroniques. Suite à cette réévaluation européenne, l'EMA a conclu que, pour réduire le risque d'effets indésirables graves, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez :

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

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

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF ;
- 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 ;

la place des anti-JAK est à réserver uniquement dans traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en **3<sup>ème</sup> ligne et plus** de traitement.

En l'absence de comparaison robuste de RINVOQ et de XELJANZ aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, leur place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Cependant, dans cette indication, la Commission souligne que RINVOQ (SMR important) a démontré son efficacité sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie chez les patients en échec à au moins un anti-TNF, contrairement à XELJANZ (SMR modéré). De plus, XELJANZ doit être utilisé

en association au méthotrexate, tandis que RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.

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

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

Lorsque la prescription d'un anti-JAK est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques), de même que des incertitudes qui persistent en termes de tolérance, notamment celles relatives aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs et thromboemboliques et au risque cancérigène, mentionnés dans le PGR de ces médicaments. La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP, paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

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

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

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

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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

- aux autres anti-TNF pouvant être proposés en cas de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF : ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires, REMICADE (infliximab) et ses biosimilaires, HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires, CIMZIA (certolizumab pégol) et SIMPONI (golimumab) ;
- aux inhibiteurs d'interleukines : STELARA (ustékinumab), COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixékizumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) ;
- à l'inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 : OTEZLA (aprémilast) ;
- aux anti-JAK mutuellement : XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib).

## 5.3 Service Médical Rendu

### 5.3.1 XELJANZ (tofacitinib)

- Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- La spécialité XELJANZ (tofacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables :
  - reste moyen, en association au MTX, uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF ;
  - est non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, en raison de :
    - l'absence de supériorité démontrée en terme d'efficacité par rapport aux anti-TNF ;
    - et du surrisque en termes de tolérance par rapport aux anti-TNF, identifié par le PRAC.
- Il s'agit d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du rhumatisme psoriasique ;
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré des inhibiteurs de janus kinases sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses,
  - d'une tolérance comportant des risques importants dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance,
  - de l'absence de démonstration d'un impact, pour ces médicaments administrés par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment en de termes de diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
    - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques,
    - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

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

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

- **modéré, en association au MTX, uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de XELJANZ (tofacitinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités**

**agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**

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

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

### **5.3.2 RINVOQ (upadacitinib)**

- Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables :
  - reste important, en monothérapie ou en association au MTX, uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF,
  - est non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, en raison du surrisque en termes de tolérance par rapport aux anti-TNF identifiés par le PRAC.
- Il s'agit d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne et plus au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF.

#### **→ Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du rhumatisme psoriasique ;
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire démontré des inhibiteurs de janus kinases sur la morbi-mortalité et la qualité de vie en comparaison aux alternatives médicamenteuses ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin, car bien que s'administrant par voie orale, les problématiques de tolérance de cette classe de médicament impliquent une surveillance particulière ;

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

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

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

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

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

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à un plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF :

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

## 5.5 Population cible

La population cible de XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fonds (DMARD) dont au moins un anti-TNF.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes. Selon l'enquête épidémiologique (Epirhum)<sup>29</sup> réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le pourcentage de prévalence du RP dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC<sub>95%</sub> = [0,08 ; 0,35].

En appliquant cette prévalence à la population française de plus de 18 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2023 estimée à 53 684 693 selon l'INSEE<sup>30</sup>, la population atteinte de RP en France peut être estimée à environ 102 000 patients.

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD, ainsi que sur le taux de répondants à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'experts <sup>(22)</sup>:

- 50 à 60% des patients atteints de RP ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement par DMARD,
- 15 à 20% des patients présenteraient une réponse inadéquate au MTX.

<sup>29</sup> Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

<sup>30</sup> Population par âge en 2023 - France - TABLEAU DE BORD DE L'ÉCONOMIE FRANÇAISE. [https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20\\_DEM/21\\_POP/21C\\_Figure3](https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3).

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 650 et 12 240 patients atteints de RP actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourraient tirer un bénéfice d'une thérapie ciblée

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

**La population cible est estimée au maximum à 12 250 patients.**

## 5.6 Demande de données

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

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

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

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

### → Autres demandes

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