

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Réévaluation des anti-JAK dans la spondylarthrite ankylosante

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

- Spondylarthrite ankylosante
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF ».

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

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité de cette classe de médicament par rapport aux anti-TNF ;
- 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 au traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3^{ème} 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 (anti-IL-17 anti-JAK), mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3^{ème} ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 peuvent être privilégiés.

La Commission souligne que RINVOQ (SMR modéré) dispose de données spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec à au moins un anti-TNF contrairement à XELJANZ (SMR faible). Le choix du

traitement doit prendre en compte le profil clinique (manifestations extra-articulaires...) et les préférences du patient.

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

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tel 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://le-crat.fr/> et pour plus de précisions).

<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>RINVOQ (upadacitinib) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MODERE uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à 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 	<p>XELJANZ (tofacitinib) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FAIBLE uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à 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
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>	
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients ayant 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 (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.</p>	
<p>Population cible</p>	<p>La population cible est estimée au maximum à 3 550 patients.</p>	
<p>Demande de données</p>	<p>La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser leur place dans la stratégie thérapeutique.</p>	

Recommandations particulières

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

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
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
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Données d'utilisation	29
3.5 Modification du parcours de soins	30
3.6 Programme d'études	30
4. Discussion	31
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	33
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	34
5.3 Service Médical Rendu	34
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	37
5.7 Autres recommandations de la Commission	38

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT	
Précisions	<p>Il s'agit d'une réévaluation de la classe des anti-JAK autorisés dans les maladies inflammatoires chroniques dans l'ensemble de leurs indications suite à la réévaluation de leur profil bénéfique/risque par le PRAC ayant notamment mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables importants (MACE, TEV, infections graves, tumeurs malignes et mortalité) et entraîné des mesures de minimisation de risque pour l'ensemble de la classe.</p> <p>Cet avis ne traitera que de l'indication « spondylarthrite ankylosante » (SA). Dans cette indication, RINVOQ (upadacitinib) et XELJANZ (tofacitinib) sont concernés. De plus, dans cette indication, la CT avait demandé une réévaluation de RINVOQ (upadacitinib) dans un délai de 3 ans après son inscription.</p>	
DCI (code ATC) Présentations concernées	tofacitinib (L04AA29) XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé – plaquettes aluminium PVC de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1) XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes aluminium PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 301 998 9 3)	upadacitinib (L04AA44) RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée – plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)	
Laboratoire	PFIZER (exploitant)	ABBVIE (exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. »	
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (centralisée) : 22/13/2017 (Polyarthrite rhumatoïde) – Date des rectificatifs et teneur : 15/11/2021 (5 mg) et 24/06/2022 (11 mg) – PGR européen	– Date initiale (centralisée) : 16/12/2019 (Polyarthrite rhumatoïde) – Date du rectificatif : 22/01/2021 (SA) – PGR européen
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I

	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. • Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes : <ul style="list-style-type: none"> - en rhumatologie, en dermatologie, en hépato-gastro-entérologie, en médecine interne ou en pédiatrie pour XELJANZ 5 mg - en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne pour XELJANZ 11 mg <p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception 	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. • Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. <p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est soit de 5 mg en comprimés pelliculés administrée deux fois par jour, soit de 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.	La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	<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>	
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>– En Europe, il est pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en Allemagne : dans l'indication de l'AMM, • en Espagne : après échec d'anti-TNF. <p>– Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>– En Europe, il est pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en Allemagne : dans l'indication de l'AMM, • au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie : après échec d'anti-TNF. <p>– Aux Etats-Unis, il est pris en charge uniquement en cas d'échec à un ou plusieurs anti-TNF.</p>
Autres indications de l'AMM	Il est également disponible dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite juvénile idiopathique et la rectocolite hémorragique.	Il est également disponible dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale non radiographique, la dermatite atopique et la rectocolite hémorragique.

Rappel des évaluations précédentes	<p>Dans la spondylarthrite ankylosante, la CT lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (cf. Avis du 14/12/2022).¹</p> <p>A noter que concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé son utilisation en 3^{ème} ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL17.</p>	<p>Dans la spondylarthrite ankylosante, la CT lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (cf. Avis du 05/05/2021).²</p> <p>A noter que concernant la place dans la stratégie thérapeutique, la CT avait recommandé son utilisation en 3^{ème} ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL17.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 4 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. • Date d'audition des laboratoires : 29 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui 	

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2022 concernant la spécialité XELJANZ 5 et 11 mg, comprimés pelliculés et comprimés à libération prolongée. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - XELJANZ \(tofacitinib\) - Spondylarthrite ankylosante \(has-sante.fr\)](#)

² Avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 concernant la spécialité RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - RINVOQ \(upadacitinib\) - Spondylarthrite ankylosante \(has-sante.fr\)](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique. La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie. La SpAax-nr peut évoluer vers une SA.

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

La SpAax est une maladie chronique potentiellement grave et handicapante, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques impactant les activités physiques, sociales et professionnelles des patients.

Épidémiologie

Selon les données d'une étude, la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans a été estimée à 0,3 %.³ Selon les données de l'étude Rudwaleit (2009)⁴, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpAax-nr et 40 % des SA.

2.2 Prise en charge actuelle

Une mise à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) a été publiée par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2022.⁵

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des 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 AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales.

Les traitements de fond sont classés en 3 catégories :

- Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD : *conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*) : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine ;

³ Sarau, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001 Annals of the Rheumatic Diseases. 2005.

⁴ Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009.

⁵ 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.

- Les traitements de fond par biothérapie (bDMARD : *biological* DMARD) : anti-TNF, anti-IL17 ;
- Les traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière (tsDMARD : *targeted synthetic* DMARD) : anti-JAK.

Les csDMARD ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée et ils ne sont pas indiqués.

En 2^{ème} ligne, les bDMARDs et tsDMARD doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et/ou à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNF et en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17.

En cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé, il faut éliminer des raisons, autre que la spondylarthrite ankylosante elle-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique, ...) avant d'envisager un 2^{ème} 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.

Lors des premières évaluations de l'upadacitinib et du tofacitinib dans la SA, la CT avait recommandé leur utilisation en 3^{ème} ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL17. La commission avait également précisé que :

- en 2^{ème} ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité,
- en 3^{ème} ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés.

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 de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

➔ 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) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF				
ENBREL (étanercept) Pfizer Et ses biosimilaires	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	25/02/2004 (extension d'indication)	Important	ASMR II vs prise en charge conventionnelle
		26/06/2019 (RI)		Sans objet
REMICADE (infliximab 100 mg IV) MSD France Et ses biosimilaires	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	01/09/2004 (extension d'indication)	Important	ASMR II vs prise en charge conventionnelle comme ENBREL
HUMIRA (adalimumab) AbbVie Et ses biosimilaires	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	18/10/2006 (extension d'indication)	Important	ASMR II vs prise en charge conventionnelle comme ENBREL et REMICADE
		22/06/2016 (RI)		Sans objet
CIMZIA (certolizumab pégol) UCB Pharma	Traitement de la spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	09/07/2014 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA
		22/06/2016 (RI)		Sans objet
SIMPONI (golimumab) MSD France	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	01/02/2012 (inscription)	Important	ASMR V vs autres anti-TNF
REMSIMA SC (infliximab 120mg SC) Celltrion Healthcare	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	07/10/2020 (Extension d'indication)	Modéré	ASMR V vs voie IV

Anti-IL 17

COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	22/06/2016 (Ins-cription)	Important	ASMR V vs anti-TNF.
TALTZ (ixekizumab) Lilly France	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	16/09/2020 (exten-sion d'indication)	Important	ASMR V vs anti-TNF, au même titre que COSENTYX

Anti-JAK

RINVOQ (upadacitinib) AbbVie	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	05/05/2021 (exten-sion d'indication)	Faible	ASMR V dans la stratégie
XELJANZ (tofacitinib) Pfizer	Traitement des patients adultes atteints de spondylar-thrite ankylosante active ayant répondu de manière ina-déquate à un traitement conventionnel.	14/12/2022 (exten-sion d'indication)	Faible	ASMR V dans la stratégie

BIMZELX (bimékizumab) dispose d'une AMM « dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants au traitement conventionnel » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

→ Traitements non-médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie peuvent être considérées dans les formes sévères.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans la SA, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel (à savoir les AINS), le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les anti-TNF, les IL17 et les anti-JAK (upadacitinib et tofacitinib). 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 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

	RINVOQ (upadacitinib)	XELJANZ (tofacitinib)
Efficacité	<ul style="list-style-type: none">– Etude de phase III SELECT-AXIS 1 (NCT03178487) – résultats principaux à S14 et de l'étude d'extension en ouvert à S104<ul style="list-style-type: none">• randomisée de supériorité versus placebo, en double aveugle de 14 semaines.• chez 187 patients naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD) et ayant montré une réponse insuffisante (ou intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 AINS.– Etude 1 de phase III SELECT-AXIS 2 (NCT04169373) : résultats principaux à S14<ul style="list-style-type: none">• randomisée de supériorité versus placebo, en double aveugle de 14 semaines• chez 420 patients en échec (ou intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 AINS et à 1 ou 2 biothérapies.	<ul style="list-style-type: none">– Etude de phase III A3921120 (NCT03502616)<ul style="list-style-type: none">– résultats principaux à la S48<ul style="list-style-type: none">• Randomisée, de supériorité versus placebo, en double aveugle de 16 semaines• chez 270 patients atteints de SA active en réponse inadéquate à au moins 2 AINS et/ou aux bDMARDs (2ème ou 3ème ligne).

A noter que les laboratoires ont également fourni d'autres données qui ne seront pas décrites dans cet avis en raison de leur faible robustesse en termes de méthodologie et de résultat, par rapport aux autres données à disposition (hétérogénéité des caractéristiques des patients, de la méthodologie et des risques de biais des études incluses ainsi que de la durée des traitements utilisés) :

- Étude Gialouri et al (2023) : Revue systématique d'essais cliniques (randomisés ou non) et études en vie réelle afin d'évaluer l'incidence d'infection à Herpes zoster chez des patients traités par anti-JAK (baricitinib, upadacitinib ou tofacitinib) et atteints de polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique ou spondylarthrite ankylosante.
- Etude Lee et al (2022) : Méta analyse bayésienne en réseau, utilisant des données directes et indirectes issues d'essais cliniques randomisés afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib 5 mg, de l'upadacitinib 15 mg, du filgotinib 200 mg et du sécukinumab 150 mg chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avec une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS et naïfs de traitement par anti-TNF.

Tolérance

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

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

Données d'utilisation

Concernant les données d'utilisation, seront présentés dans cette avis les données de ventes sur l'année 2022 issues du GERS.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 RINVOQ (upadacitinib)

3.2.1.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la Commission (avis du 05/05/2021)

Etude SELECT-AXIS 1 – résultats à 52 semaines (analyse principale)

Il s'agit d'une étude de phase II/III de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib chez 187 patients atteints de SA, naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD) et en échec (ou intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 AINS.

L'étude était composée de deux périodes : une période en double aveugle de 14 semaines où deux groupes de patients ont reçu l'upadacitinib ou le placebo, suivie d'une période d'extension en ouvert jusqu'à 2 ans où tous les patients reçoivent l'upadacitinib.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes. A noter cependant, que les pourcentages de patients recevant à l'inclusion et poursuivant pendant l'étude un traitement par csDMARD corticoïdes et AINS étaient supérieurs dans le groupe placebo par rapport au groupe upadacitinib (respectivement 18,1 % vs 14,0 % ; 12,8 % vs 6,5 % ; 86,2 % vs 76,3 %).

A la semaine 14, l'upadacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs ASAS 40⁶ (critère de jugement principal) : 51,6 % vs 25,5 % avec une différence de 26,1 % (IC_{95%} [12,6 ; 39,5] ; p < 0,001).

L'analyse des critères secondaires hiérarchisés à la semaine 14 a montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe upadacitinib par rapport au groupe placebo concernant :

- l'activité de la maladie mesurée par la variation du score ASDAS (CRP)⁷ avec une différence de -0,91 (IC_{95%} [-1,14 ; -0,68] ; p<0,001) ;

⁶ ASAS 40 (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*) : La réponse ASAS40 est définie comme une amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (sur 10) sur le 4eme domaine restant. Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- Activité de la maladie, évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active)), - douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),
- État fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible)),
- L'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10 avec, 0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale). (Sieper et al. 2009)

⁷ ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) : Score composite évaluant l'activité de l'SpAax sur la douleur rachidienne (question 2 du BASDAI cotée de 0 à 10), l'évaluation globale de la maladie par le patient (question 1 du ASAS cotée de 0 à 10), la douleur/gonflement des articulations périphériques (question 3 du BASDAI cotée de 0 à 10), la durée des raideurs matinales (question 6 du BASDAI cotée de 0 à 10) et la CRP (mg/L). Seuils d'activité définis : Score < 1,3 : maladie inactive (rémission), $\geq 1,3$: maladie à faible activité, $\geq 2,1$: maladie active, $\geq 3,5$: maladie très active. Changement cliniquement pertinent : variation $\geq 1,1$ unités du score ASDAS. Changement majeur : variation $\geq 2,0$ unités. Poussée si score $\geq 2,1$ lors de 2 visites consécutives ou $\geq 3,5$ lors d'une visite.

- la réduction de l'inflammation au niveau du rachis , évaluée par le score SPARCC à l'IRM (SPARCC-IRM)⁸ pour le rachis avec une différence de -6,71 (IC_{95%} [-9,01 ; -4,41] ; p<0,001) ;
- la proportion de patients obtenant une rémission partielle ASAS (ASAS-PR)⁹ avec une différence de 18,3 % (IC_{95%} [10,0 ; 26,6] ; p<0,001) ;
- le taux de répondeurs BASDAI 50¹⁰ avec une différence de 21,8% (IC_{95%} [8,5 ; 35,0] ; p=0,002) ;
- la capacité fonctionnelle rachidienne déterminée par le score BASFI¹¹ avec une différence de -1,00 (IC_{95%} : [-1,60 ; -0,39] ; p=0,001).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les critères secondaires hiérarchisés de qualité de vie (WPAI¹² et ASQoL¹³) ainsi que sur le critère d'enthésite MASES¹⁴ et de mobilité rachidienne BASMI.

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

Etude SELECT-AXIS 1 – résultats à 104 semaines (phase d'extension en ouvert)

Au total, 179 patients ont terminé la période en double aveugle de 14 semaines et sont entrés dans la période d'extension en ouvert pour laquelle les patients initialement traités par placebo ont initié un traitement par upadacitinib. La durée moyenne d'exposition à l'upadacitinib était de 619,2 jours. A la semaine 104, 80,9 % des patients étaient encore sous traitement. Les principales raisons d'arrêts du traitement au cours de cette période étaient le manque d'efficacité (6,2 %), la survenue d'un effet indésirable (5,6%) et le retrait du consentement (3,9 %). Les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité sur les critères ASAS40, ASDAS(CRP) SPARCC-IRM, ASAS-PR, BASDAI 50 et BASFI.

Etude 1 de SELECT-AXIS 2 – résultats à 52 semaines – Analyse principale

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib chez 420 patients atteints de SA ayant montré une réponse insuffisante (ou intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 AINS et ayant montré une réponse insuffisante (ou intolérants) à 1 ou 2

⁸ SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) - IRM sacro-iliaques : Echelles d'interprétation de l'IRM permettant de classer l'inflammation et ses séquelles dans la SpAax. Plus les scores sont élevés, plus l'inflammation est importante. Pour le rachis : score sur la présence et l'importance de l'œdème dans chacune des 23 unités disco-vertébrales (DVU) de la colonne vertébrale. L'atteinte de chaque DVU est cotée de 0 à 6 avec un score total maximum de 108.

⁹ ASAS-PR : Défini par un score absolu ≤ 2 unités dans chacun des 4 domaines de l'ASAS 40

¹⁰ BASDAI 50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

¹¹ BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) : Score d'auto-évaluation évaluant le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100. La variation minimale cliniquement pertinente est de 1 unité. (Calin et al. 1994)

¹² WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) : questionnaire sur la productivité du travail et la déficience d'activité développé pour mesurer l'effet de la santé globale et des symptômes spécifiques sur la productivité au travail et en dehors du travail. Il comporte 6 questions et un score plus bas indique une amélioration. La WPAI-Axial SpA est recueillie lors des visites d'étude désignées, énumérées dans le protocole.

¹³ ASQoL (Axial spondylarthritis Quality of Life score) : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des spondylarthrites basé sur 18 items dichotomiques (oui/non) liés à l'impact de la douleur sur son sommeil, son humeur, sa motivation, ses activités quotidiennes, son indépendance, ses relations et sa vie sociale. Chaque item est noté : oui (1) ou non (0). L'ASQoL est calculé par la somme des 18 items et varie de 0 (bonne qualité de vie) à 18 (très mauvaise qualité de vie) (Doward et al. 2003)

¹⁴ MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) : score évaluant la présence ou l'absence d'enthésite sur 13 sites différents. Il varie de 0 à 13.

traitements par bDMARD. Les patients ayant montré une réponse insuffisante à la fois à un anti-TNF et un anti-IL-17 ont été exclus.

Cette étude est composée de trois périodes : une période en double aveugle de 14 semaines où deux groupes de patients ont reçu l'upadacitinib ou le placebo, suivie d'une période en ouvert d'extension de 90 semaines supplémentaires où tous les patients reçoivent l'upadacitinib et enfin d'une période de rémission sans traitement de 48 semaines uniquement pour les patients en rémission après la phase d'extension (à la semaine 104).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir pendant 14 semaines :

- Groupe upadacitinib (n = 211) : upadacitinib 15 mg, voie orale, une fois par jour.
- Groupe placebo (n = 209) : placebo, voie orale, une fois par jour.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- la valeur de la Protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP) à l'inclusion (\leq Limite supérieure de la normale (LSN) vs $>$ LSN),
- le traitement bDMARD antérieur (1 anti-TNF vs 1 anti-IL-17 vs "autre"),
- la région géographique (États-Unis/Canada vs Reste du monde).

Les patients pouvaient recevoir concomitamment dans l'étude : csDMARD, corticoïdes ou des AINS, tramadol, association paracétamol/codéine ou paracétamol/hydrocodone, et/ou antalgiques non opiacés à des doses stables.

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 à la semaine 14.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants (avec gestion du risque alpha) ont été évalués à la semaine 14 :

1. Variation du score ASDAS (CRP)⁷ par rapport à l'inclusion
2. Variation du score SPARCC-IRM⁸ sacro-iliaque par rapport à l'inclusion
3. Taux de répondeurs BASDAI 50¹⁰
4. Taux de répondeurs ASAS 20¹⁵
5. Taux de répondeurs ASDAS (CRP)⁷ maladie inactive ($<$ 1,3)
6. Variation du score total de douleur rachidienne évaluée par le patient¹⁶
7. Variation du score de douleur rachidienne nocturne évaluée par le patient¹⁷
8. Taux de répondeurs ASDAS (CRP)⁷ faible activité de la maladie ($<$ 2,1)
9. Variation du score BASFI
10. Taux de répondeurs ASAS rémission partielle (ASAS-PR)⁹
11. Variation du score ASQoL¹³

¹⁵ ASAS 20 : La réponse ASAS 20 est définie comme une amélioration \geq 20 % et \geq 1 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation sur le 4ème domaine restant (où la détérioration est définie comme une aggravation de \geq 20 % et une aggravation nette de \geq 1 unité [sur une échelle de 0 à 10]).

¹⁶ Score de douleur rachidienne globale, évaluée par le patient : Douleur rachidienne, évaluée par le patient, par le score de douleur totale (EVA de 0 [= pas de douleur] à 10 [= douleur la plus sévère]).

¹⁷ Score de douleur rachidienne nocturne, évaluée par le patient : Douleur rachidienne, évaluée par le patient, par le score de douleur nocturne (EVA de 0 [= pas de douleur] à 10 [= douleur la plus sévère])

12. Variation du score ASAS-HI
13. Variation du score BASMIlin¹⁸
14. Variation du score MASES

A noter que d'autres critères de jugement ont été évalués mais en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ils sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des adultes atteints de SA active en échec (ou intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 AINS et en échec (ou intolérants) à 1 ou 2 biothérapies.

Un total de 420 patients a été inclus et randomisé dans l'étude : 211 dans le groupe upadacitinib et 209 dans le groupe placebo.

A l'inclusion, les principales caractéristiques des patients randomisés ont été comparables entre les 2 groupes. Les patients étaient majoritairement des hommes (n = 311, soit 74,0%) avec un âge moyen de 42,4 ans. Les durées moyennes depuis le diagnostic et les premiers symptômes de la SA étaient respectivement de 7,7 et 12,8 ans.

En termes de traitements antérieurs :

- tous les patients ont déjà été traités par AINS, à l'exception de 2 patients (1 du groupe upadacitinib et 1 du groupe placebo) qui présentaient une contre-indication à la prise d'AINS
- environ 56 % des patients de chaque groupe ont déjà été traités par csDMARD
- Tous les patients ont été traités par bDMARD (à l'exception d'un patient dans le groupe placebo). 87 % des patients ont reçu 1 bDMARD antérieur et 13 % en ont reçu 2. Les bDMARDs reçus étaient les anti-TNF (86,7% en avaient reçu au moins un) et les anti-IL17 (17,6% des patients en avaient reçu au moins un). Les raisons d'arrêts de ces bDMARDs étaient principalement pour manque d'efficacité (69,5 %) et intolérance (22,4%).

En termes de traitement concomitant, 77,7 % des patients du groupe upadacitinib et 78,5 % du groupe placebo, ont été traité concomitamment par AINS, 32,2 % des patients du groupe upadacitinib et 30,1 % du groupe placebo par csDMARD et 13,7 % des patients du groupe upadacitinib 10,5 % du groupe placebo par corticostéroïdes oraux.

Au cours de la période en double aveugle, 5 patients du groupe upadacitinib et 6 du groupe placebo ont arrêté le traitement/étude. Les principales raisons d'arrêt étaient pour survenue d'évènement indésirable pour 3 patients du groupe placebo. A l'issue de la période en double aveugle, 409 patients ont donc terminé les 14 semaines de traitements et 408 sont entrés dans la période en ouvert d'extension de 90 semaines où tous les patients recevaient l'upadacitinib. A noter que 57 (13,6%) patients ont présenté des déviations au protocole dont 40 (9,5%) patients ayant participé à l'étude alors qu'ils ne remplissaient pas l'ensemble des critères d'éligibilité.

¹⁸ BASMIlin (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index linéaire) évalue la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques : rotation cervicale, distance tragus-mur, flexion latérale du rachis, test de Schober modifié (flexion lombaire), distance intermalléolaire. Il varie de 0-10, plus le score est élevé plus le patient a une limitation de ses mouvements à cause de sa spondylarthrite axiale.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 14, le pourcentage de patients répondeurs ASAS 40 a été supérieur dans le groupe upadacitinib (n = 94/211, soit 44,5%) par rapport au groupe placebo (n = 38/209 ; 18,2%) soit une différence de 26,4% (IC_{95%} = [17,9, 34,9] ; p < 0,0001).

A titre exploratoire, les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec l'analyse principale. De plus, les résultats des analyses en sous-groupe sur les facteurs de stratification ont également été numériquement en faveur de l'upadacitinib.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

A la semaine 14, l'upadacitinib a été statistiquement supérieur au placebo sur tous les critères de jugements secondaires avec gestion du risque alpha dont la qualité de vie spécifique aux spondylarthrites (AsQoL). Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 14

Critères de jugement	Placebo N = 209	Upadacitinib N = 211
Critère n°1 : Variation du score ASDAS (CRP) par rapport à l'inclusion		
Patients évaluable, n	209	211
Moyenne [IC95%]	-0,49 [-0,62 ; -0,37]	-1.52 [-1.64 ; -1.39]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,02 [-1,20 ; -0,85] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation du score SPARCC-IRM sacro-iliaque par rapport à l'inclusion		
Patients évaluable, n	186	181
Moyenne [IC95%]	-0,04 [-1,14 ; 1,06]	-3.95 [-5,06 ; -2,83]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-3,90 [-5,47 ; -2,33] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : Taux de répondeurs BASDAI 50		
Patients évaluable, n	209	211
% répondeurs [IC95%]	16,7 [11,7 ; 21,8]	43,1 [36,4 ; 49,8]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	26,4 [18,0 ; 34,8] ; p < 0,0001	
Critère n°4 : Taux de répondeurs ASAS 20		
Patients évaluable, n	209	211
% répondeurs [IC95%]	38,3 [31,7 ; 44,9]	65,4 [59,0 ; 71,8]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	27,1 [17,9 ; 36,3] ; p < 0,0001	
Critère n°5 : Taux de répondeurs ASDAS (CRP) maladie inactive (< 1,3)		
Patients évaluable, n	209	211
% répondeurs [IC95%]	1,9 [0,1 ; 3,8]	12,8 [8,3 ; 17,3]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	10,9 [6,0 ; 15,8] ; p < 0,0001	
Critère n°6 : Variation du score total de douleur rachidienne évaluée par le patient		
Patients évaluable, n	209	211
Moyenne [IC95%]	-1,47 [-1,77 ; -1,16]	-3,00 [-3,30 ; -2,70]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,53 [-1,96 ; -1,11] ; p < 0,0001	
Critère n°7 : Variation du score de douleur rachidienne nocturne évaluée par le patient		

Patients évaluable, n	208	211
Moyenne [IC95%]	-1,52 [-1,84 ; -1,20]	-3,21 [-3,52 ; -2,89]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,69 [-2,14 ; -1,24] ; p < 0,0001	
Critère n°8 : Taux de répondeurs ASDAS (CRP) faible activité de la maladie (< 2,1)		
Patients évaluable, n	209	211
% répondeurs [IC95%]	10,1 [6,0 ; 14,2]	44,1 [37,4 ; 50,8]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	34,0 [26,2 ; 41,8] ; p < 0,0001	
Critère n°9 : Variation du score BASFI		
Patients évaluable, n	209	211
Moyenne [IC95%]	-1,09 [-1,35 ; -0,83]	-2,26 [-2,53 ; -2,00]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,17 [-1,55 ; -0,80] ; p < 0,0001	
Critère n°10 : Taux de répondeurs ASAS rémission partielle (ASAS-PR)		
Patients évaluable, n	209	211
% répondeurs [IC95%]	4,3 [1,6 ; 7,1]	17,5 [12,4 ; 22,7]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	13,2 [7,4 ; 19,0] ; p < 0,0001	
Critère n°11 : Variation du score ASQoL		
Patients évaluable, n	208	211
Moyenne [IC95%]	-2,03 [-2,62 ; -1,44]	-5,10 [-5,69 ; -4,52]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-3,07 [-3,90 ; -2,24] ; p < 0,0001	
Critère n°12 : Variation du score ASAS-HI		
Patients évaluable, n	208	211
Moyenne [IC95%]	-1,07 [-1,51 ; -0,64]	- 2,93 [-3,36 ; -2,50]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,85 [-2,47 ; -1,24] ; p < 0,0001	
Critère n°13 : Variation du score BASMIlin		
Patients évaluable, n	201	211
Moyenne [IC95%]	-0,16 [-0,26 ; -0,06]	- 0,48 [-0,58 ; -0,38]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-0,32 [-0,46 ; -0,18] ; p < 0,0001	
Critère n°14 : Variation du score MASES		
Patients évaluable, n	162	148
Moyenne [IC95%]	-1,1 [-1,5 ; -0,8]	- 2,6 [-3,0 ; -2,2]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,5 [-2,0 ; -0,9] ; p < 0,0001	

3.2.2 XELJANZ (tofacitinib)

3.2.2.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la Commission (avis du 14/12/2022)

Etude A3921120 – résultats principaux à S48

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer, chez 270 patients atteints SA active en 2^{ème} ou

3^{ème} ligne (réponse insuffisante ou une intolérance à au moins 2 AINS et/ou aux anti-TNF) la supériorité du tofacitinib par rapport au placebo après 16 semaines de traitement.

L'étude était composée de deux phases : une phase en double aveugle pendant 16 semaines où deux groupes de patients ont reçu le tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou le placebo, suivi d'une phase en ouvert de 32 semaines où tous les patients ont reçu du tofacitinib. Ils étaient naïfs d'anti-TNF pour 77 % d'entre eux (2^{ème} ligne). Environ 7 % et 21 % des patients ont utilisé de façon concomitante respectivement du méthotrexate ou de la sulfasalazine, de l'inclusion à la semaine 16.

A la semaine 16, le pourcentage de patients répondeurs ASAS 20 (critère de jugement principal) a été supérieur dans le groupe tofacitinib (n = 75/133 ; 56,4 %) par rapport au groupe placebo (n = 40/136 ; 29,4 %) soit une différence de 27,1% (IC95% = [15,89, 38,28] ; p < 0,001). Les résultats des analyses en sous-groupe ont suggéré l'efficacité du tofacitinib chez les patients naïfs de bDMARD (2^{ème} ligne) et chez les patients avec une réponse inadéquate aux anti-TNF (3^{ème} ligne), cependant la taille de la réponse observée était plus importante chez les patients naïfs d'anti-TNF.

L'analyse des critères secondaires hiérarchisés à la semaine 14 a montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe tofacitinib par rapport au groupe placebo sur plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés d'intérêt mesurant l'activité de la maladie, (ASDAS(CRP)), l'inflammation (hsCRP) avec un effet cliniquement pertinent ainsi que sur la mobilité spinale (BASMI) avec un effet modeste et sur des critères de qualité de vie spécifiques aux spondylarthrites (ASQoL) avec une taille d'effet cliniquement pertinente et sur des critères non-spécifiques (FACIT-F et SF-36 PCS).

A titre exploratoire, les résultats à la semaine 48 ont suggéré un maintien de l'effet sur ces critères.

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

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été retenue dans le cadre de cette réévaluation.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance précédemment examinées par la Commission ne seront pas détaillées dans cet avis. Ces résultats ainsi que les conclusions correspondantes sont disponibles dans les précédents avis de la CT (cf. avis du 14/12/2022¹ pour XELJANZ et avis du 05/05/2021² pour RINVOQ). 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-JAK¹⁹

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

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

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

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

Les résultats finaux de l'étude de ORAL Surveillance 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 α** . L'étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire²⁰. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission dans l'étude ; un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

²⁰ 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.

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

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

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

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

Principaux résultats (cf. RCP)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **cancers du poumon** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF ont été respectivement de 0,23 (0,12-0,40), de 0,32 (0,18-0,51) et de 0,13 (0,05-0,26) événements pour 100 patients-années. L'étude a nécessité le suivi d'au moins 1 500 patients pendant 3 ans.
- les taux d'incidence (IC à 95 %) des **lymphomes** pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de

0,07 (0,02-0,18), de 0,11 (0,04-0,24) et de 0,02 (0,00-0,10) événements pour 100 patients-années.

- les facteurs prédictifs pour le développement de tumeurs malignes (sauf CCNM) ont été identifiés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié avec sélection descendante : âge ≥ 65 ans et tabagisme actif ou ancien.

Tableau 5 : Taux d'incidence et hazard ratio pour les tumeurs malignes^a

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

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

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

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

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

- **Surmortalité sous tofacitinib** : une augmentation de la mortalité a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Elle est principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes.
- **Des infections graves plus fréquentes sous tofacitinib** :
 - une **augmentation dose-dépendante des infections graves** a été observée avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 2,86 (2,41 ; 3,37), de 3,64 (3,11 ; 4,23) et de 2,44 (2,02 ; 2,92) événements pour 100 patients-années. Par rapport aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) d'infections graves était pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement de 1,17 (0,92 ; 1,50) et de 1,48 (1,17 ; 1,87).

- une **augmentation des infections graves a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux inhibiteurs du TNF et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour**. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans ont été pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF, respectivement de 4,03 (3,02, 5,27), de 5,85 (4,64, 7,30) et de 3,73 (2,81, 4,85) infections graves pour 100 patients-années. Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, le hazard ratio (HR) infections graves par rapport aux inhibiteurs du TNF du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et du tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été respectivement de 1,08 (0,74 ; 1,58) et de 1,55 (1,10 ; 2,19).
- Autres données d'intérêt dans cette étude :
 - une **augmentation des cas de zonas a été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF**. Les taux d'incidence (IC à 95 %) du zona pour les traitements par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 3,75 (3,22 ; 4,34), 3,94 (3,38 ; 4,57) et 1,18 (0,90 ; 1,52) zonas pour 100 patients-années.
 - des **baisses confirmées de la NAL** (nombre absolu de lymphocytes) **en dessous de 500 cellules/mm³** ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves.
 - des **élévations des ALAT** supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 6,01 %, 6,54 % et 3,77 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF. Des élévations des ASAT supérieures ou égales à 3 x LSN ont été observées chez 3,21 %, 4,57 % et 2,38 % des patients traités respectivement par 5 mg de tofacitinib deux fois par jour, 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et des inhibiteurs du TNF.
 - des **modifications des paramètres lipidiques** entre le début de l'étude et 24 mois après ont été rapportées :
 - Le **LDL-cholestérol** moyen a augmenté au mois 12 respectivement de 13,80 %, 17,04 % et 5,50 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par un inhibiteur du TNF. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 12,71 %, 18,14 % et 3,64 %.
 - Le **HDL-cholestérol** moyen a augmenté au mois 12 respectivement de 11,71 %, 13,63 % et 2,82 % chez les patients traités par tofacitinib 5 mg deux fois par jour, par tofacitinib 10 mg deux fois par jour et par inhibiteur du TNF. Au mois 24, l'augmentation était respectivement de 11,58 %, 13,54 % et 1,42 %.

3.3.1.3 Conclusions du PRAC & modification des AMM

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

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

Il existe un risque potentiel d'augmentation de la mortalité. Cela s'explique en partie par un taux de mortalité plus élevé imputable aux infections graves survenues au cours du traitement par tofacitinib.

Cela est particulièrement évident chez les patients âgés de 65 ans et plus et, à ce titre, le tofacitinib ne devrait être envisagé chez ces patients que s'il n'existe aucun autre traitement approprié.

Effets classe des anti-JAK

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

Modifications des AMM des anti-JAK réévalués

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

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

- **patients âgés de 65 ans et plus ;**

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

A noter que plusieurs pays membres du CHMP, dont la France, étaient en faveur de mesures d'utilisation plus restrictive²¹. « Ils considèrent qu'une restriction des indications est nécessaire pour maintenir leur balance bénéfice/risque positive, en tenant compte de la disponibilité d'alternatives autorisées, sur la base des motifs suivants :

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

²¹ Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Divergent statement. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Xeljanz (tofacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004214/0048. Cibinqo (abrocitinib) EMEA/H-A20/1517/C/005452/0003. Olumiant (baricitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004085/0032. Rinvoq (upadacitinib) EMEA/H-A20/1517/C/004760/0017. Jyseleca (filgotinib) EMEA/H-A20/1517/C/005113/0014.

ans ou plus et les patients présentant des facteurs de risque de MACE et de malignité, les indications doivent être limitées aux patients qui ont répondu de manière inadéquate ou sont intolérants :

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

3.3.2 Profil de tolérance de chaque anti-JAK

3.3.2.1 upadacitinib (RINVOQ)

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

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

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

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

Données issues du PGR

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

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

Données issues des PSURS

Selon le dernier PSUR mis à disposition couvrant la période du 16 août 2022 au 15 février 2023, depuis sa commercialisation (débutée en 2019), l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 janvier 2023 à RINVOQ (upadacitinib) était de 310 263 patients-année dont 90 916 patients-année pendant la période couverte par ce dernier PSUR.

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

3.3.2.1 tofacitinib (XELJANZ)

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

Polyarthrite rhumatoïde

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

Dans l'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée, les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie (1,7 %), zona (0,6 %), infections des voies urinaires (0,4 %), cellulite (0,4 %), diverticulite (0,3 %) et appendicite (0,2 %). Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, 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 %).

Spondylarthrite ankylosante

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de SA active 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 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Evénements thromboemboliques veineux (EP, TVP)– Infections graves et autres infections importantes– Réactivation de l'Herpes zoster– Cancer du poumon– Lymphome– Cancer cutané non-mélanomateux– Infarctus du Myocarde– Diminution du taux d'hémoglobine et anémie– Elévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène– Incidence et sévérité des effets indésirables plus élevées chez les patients âgés
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Tumeurs malignes– Risque cardiovasculaire (Infarctus du myocarde exclu)– Perforation gastro-intestinale– Pneumopathie interstitielle– Leuco-encéphalopathie multifocale progressive– Mortalité toutes causes confondues– Fractures

	<ul style="list-style-type: none"> – Augmentation du risque d'EI en association au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique – Infection virale suivant une vaccination à vaccin vivant
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Effets sur la grossesse et le fœtus – Utilisation lors de l'allaitement – Impact sur l'efficacité de la vaccination et son utilisation en cas de vaccins vivants/atténués – Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère – Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère – Utilisation chez les patients présentant une infection par le virus de l'hépatite B ou C – Utilisation chez les patients avec tumeurs malignes – Profil de tolérance à long terme chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire ou de rhumatisme psoriasique juvénile (ex. : troubles de la croissance ou du développement)

Données issues des PSURS

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

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 RINVOQ (upadacitinib)

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 ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de RINVOQ ont été effectuées en officine de ville (98,5%). Le nombre moyen de boîtes de RINVOQ délivrées chaque mois en France est de 4 619 boîtes en moyenne tous dosages et indications confondues.

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

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

3.4.2 XELJANZ (tofacitinib)

Données de ventes XELJANZ – source GERS

Les données de ventes cumulées sur l'année 2022 du nombre de boîtes de XELJANZ sont détaillées dans le tableau ci-dessous. A noter que la grande majorité des ventes de XELJANZ se fait en officine de ville (99,3%). Le nombre moyen de boîtes de XELJANZ délivrées chaque mois en France est de 3 085 boîtes tous dosages et indications confondues.

Tableau 7 : Données GERS XELJANZ au cumul mobile 12 mois à fin décembre 2022 (nombre de boîtes)

	GERS Ville	GERS hôpital	Total
XELJANZ 5 mg	25 302	228	25 530
XELJANZ 10 mg	5 040	5	5 045

XELJANZ 11 mg	6 407	33	6 440
Total	36 749	266	37 015

3.5 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, évènements cardiovasculaires...) ainsi que les mesures de surveillance associées sont décrits en détail dans le RCP.

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

3.6 Programme d'études

3.6.1 RINVOQ (upadacitinib)

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude 1 de SELECT-AXIS 2	Étude de phase III évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib chez des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active	Trimestre 2, 2025
Étude UPSTAND	Étude observationnelle évaluant le contrôle précoce et durable de la douleur chez les patients adultes atteints de SpAax traités par upadacitinib	Trimestre 1, 2025

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études cliniques interventionnelles ou en vie réelle sont en cours dans la spondyloarthrite axiale non radiographique, le rhumatisme psoriasique, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique, le vitiligo, l'artérite à cellules géantes et l'artérite de Takayasu.

3.6.1 XELJANZ (tofacitinib)

→ Dans l'indication évaluée

Néant.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études cliniques interventionnelles ou en vie réelle sont en cours dans l'arthrite juvénile idiopathique, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique.

4. Discussion

Efficacité

RINVOQ (upadacitinib)

Pour rappel (Cf. avis du 05/05/2021), l'upadacitinib à la posologie de l'AMM a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (Etude SELECT-AXIS 1) menée chez 187 patients atteints de SA, en 2^{ème} ligne de traitement (réponse inadéquate à au moins 2 AINS et naïfs de traitement par bDMARD) sur plusieurs critères d'intérêt dont notamment, la réponse clinique (pourcentage de patients répondeurs ASAS 20 et ASAS 40), l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis à l'IRM et sur la capacité fonctionnelle du patient.

Dans le cadre de cette réévaluation, l'upadacitinib :

- suggère un maintien de son efficacité à long termes en 2^{ème} ligne, avec les résultats finaux d'extension à 104 semaines de l'étude SELECT-AXIS 1;
- a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (Etude 1 de SELECT-AXIS 2) menée chez 420 patients atteints de SA, en 3^{ème} ligne (réponse inadéquate à au moins 2 AINS et à 1 ou 2 traitements par bDMARD) sur la réponse clinique (pourcentage de patients répondeurs ASAS 20 et ASAS 40), l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis à l'IRM, la mobilité rachidienne, ainsi que sur des questionnaires d'évaluation par le patient mesurant la capacité fonctionnelle, la douleur rachidienne et la qualité de vie globale.

Cependant la portée de ces résultats d'efficacité reste limitée par les points suivants :

- En 2^{ème} ligne dans l'étude SELECT-AXIS 1 :
 - le faible effectif au regard de l'incidence de la pathologie limitant la transposabilité des résultats,
 - l'absence de démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo sur certains critères de jugements secondaires hiérarchisés, notamment en termes de qualité de vie (résultats non significatifs).
- De façon générale, en 2^{ème} et en 3^{ème} ligne :
 - L'absence de données comparatives robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents (anti-TNF et anti-IL-17) alors qu'une comparaison directe était réalisable,
 - L'absence de données chez les patients adultes atteints de SA active en échec ou intolérants à 2 traitements biologiques ou ciblés synthétiques de mécanisme différent (soit au-delà de la 3^{ème} ligne, notamment après 1 anti-TNF et 1 anti-IL-17 puisque les patients dans ce cas de figure ont été exclus de l'étude 1 de SELECT-AXIS 2).

XELJANZ (tofacitinib)

Pour rappel (Cf. avis du 14/12/2022), le tofacitinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (étude A3921120) menée chez 270 patients atteints de SA, en 2^{ème} (77 % des patients étaient naïfs d'anti-TNF) ou 3^{ème} ligne (patients ayant montré une réponse insuffisante (ou intolérants) à au moins 2 AINS et/ou aux anti-TNF) sur la réponse clinique (pourcentage de patients répondeurs ASAS 20 et ASAS 40), sur l'activité de la maladie, sur l'inflammation, sur la mobilité rachidienne avec un effet modeste et sur des questionnaires d'évaluation par le patient mesurant la fatigue, la fonction physique et sur la qualité de vie globale. Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle donnée robuste d'efficacité n'a été fournie.

Cependant la portée de ces résultats d'efficacité reste limitée par les points suivants :

- l'absence de donnée d'efficacité à long-terme ;

- le faible nombre de patients inclus dans l'étude au regard de l'incidence de cette pathologie ;
- l'hétérogénéité de la population incluse en termes de ligne de traitement dont seulement 23 % de patients ayant reçu antérieurement un traitement par anti-TNF antérieur, et l'absence de patient en échec ou intolérant à au moins une anti-IL17, ne permettant pas d'apprécier spécifiquement l'efficacité de ce traitement en 3^{ème} ligne ;
- l'absence de donnée comparative robuste versus des comparateurs cliniquement pertinents (anti-TNF et anti-IL-17), alors qu'une comparaison directe était réalisable.

Au total, dans la spondylarthrite ankylosante :

- **le tofacitinib à travers une étude regroupant des patients naïfs (77%) ou en échec d'anti-TNF (23%) et l'upadacitinib à travers 2 études, dont l'une évaluant des patients naïfs de bDMARD et l'autre des patients en échec de d'un bDMARD, ont démontré leur efficacité par rapport au placebo sur :**
 - **La réponse clinique, à travers les scores ASAS 20 et ASAS 40 et sur l'activité de la maladie.**
 - **La qualité de vie pour le tofacitinib dans son étude et pour l'upadacitinib dans l'étude chez les patients en échec d'anti-TNF.**
- **Uniquement l'upadacitinib a démontré la réduction de l'inflammation au niveau du rachis à l'IRM chez les patients naïfs et en échec d'un bDMARD.**
- **Aucune donnée d'efficacité robuste n'est disponible en cas d'échec à 2 traitements biologiques ou ciblés synthétiques de mécanisme différent,**
- **Aucun des deux traitements ne s'est comparé à un comparateur cliniquement pertinent (anti-TNF et anti-IL-17) alors qu'une comparaison directe était réalisable,**
- **Aucune comparaison robuste d'efficacité n'a permis de les comparer entre eux.**

Tolérance

Depuis les premières évaluations de ces anti-JAK, le recul sur la tolérance de cette classe de médicament est bien plus important. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque par le PRAC a eu lieu, notamment compte tenu des résultats de l'étude randomisée, ouverte, de phase IIIb/IV ORAL SURVEILLANCE comparant le tofacitinib à un anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant certains facteurs de risque. Après examen de cette étude ainsi que de 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 les fumeurs 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).

Les autres données de tolérance déposées dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance de ces produits décrit dans le rapport du PRAC et les RCP.

Compte tenu des données d'efficacité disponibles, des données actualisées de tolérance, de l'absence de comparaisons directes d'efficacité entre les inhibiteurs de janus kinases et l'absence de programme d'étude dans cette indication permettant de lever les incertitudes, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire des inhibiteurs de janus kinases sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante 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 au traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3^{ème} 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, mais compte tenu du profil de tolérance des anti-JAK : en 3^{ème} ligne et plus, si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 peuvent être privilégiés. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique (manifestations extra-articulaires...) et les préférences du patient.

La Commission souligne que RINVOQ (SMR modéré) dispose de données spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec à au moins un anti-TNF contrairement à XELJANZ (SMR faible).

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 (tel 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 100 mg IV) et ses biosimilaires, HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires, CIMZIA (certolizumab pégol), SIMPONI (golimumab), REMSIMA SC (infliximab 120mg SC)
- aux inhibiteurs d'interleukines : COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixékizumab),
- aux anti-JAK mutuellement : XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib).

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 RINVOQ (upadacitinib)

- La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- Son rapport efficacité/effets indésirables :
 - devient modeste uniquement en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à au moins un anti-TNF, notamment en raison des résultats de l'étude 1 de SELECT-AXIS 2 ayant démontré une efficacité sur la réponse clinique, l'activité de la maladie, l'inflammation au niveau du rachis, la qualité de vie globale ainsi que sur plusieurs autres critères d'intérêt.
 - est non-établi chez les patients naïfs d'anti-TNF, en raison du surrisque de tolérance par rapport aux anti-TNF identifié par le PRAC.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la spondylarthrite ankylosante ;
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin 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 ;

RINVOQ 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 :

- **modéré uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à 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 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 XELJANZ (tofacitinib)

- ➔ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ➔ La spécialité XELJANZ (tofacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- ➔ Son rapport efficacité/effets indésirables :
 - reste faible 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 de tolérance par rapport aux anti-TNF identifié par le PRAC.
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à au moins un anti-TNF.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la spondylarthrite ankylosante ;
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin 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 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 :

- **faible uniquement chez les patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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 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 : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients ayant 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 (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) correspond aux patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF.

Une approche de la population cible de XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) peut être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001²². Cette étude a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % (IC95% = [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1er janvier 2022 estimée à 53 405 857 selon l'INSEE, environ 160 217 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence du rhumatisme psoriasique a été estimée à 0,19 % (IC95% [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1^{er} janvier 2023²⁷, environ 102 000 personnes auraient un rhumatisme psoriasique. En faisant l'approximation que toutes les SpA périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des SpA, la population atteinte de SpAax (SA et SpAax-nr) peut être estimée à 59 053 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit *et al* (2012)²³, environ 40% des patients seraient atteints de SA parmi les SpAax. La population de patients atteinte de SA peut donc être estimée à 23 621 patients.

Selon les experts, environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux bDMARDs dans la SA, soit une population cible estimée à 3 543 patients.

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

La population cible est estimée au maximum à 3 550 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.

²² Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 64, 1431–1435 (2005)

²³ Rudwaleit M, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83

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 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.