



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 AVRIL 2022

tofacitinib

XELJANZ 5 mg, comprimé

XELJANZ 1 mg/ml, solution buvable en flacon

Inscription (solution buvable) et nouvelle indication (comprimé)

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Le tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation pour soulager la douleur et la raideur, et aussi prévenir ou ralentir les lésions articulaires. La prise en charge se fait en milieu spécialisé et fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ainsi qu'à des

traitements de fond, qui peuvent être conventionnels (csDMARD) comme le méthotrexate le plus utilisé, ou encore le léflunomide (hors AMM), ou biologiques (bDMARD), notamment les anti-TNF alpha selon la forme de l'AJI.

L'arthrite juvénile polyarticulaire avec ou sans facteur rhumatoïde

Les biothérapies disposant d'une AMM dans l'AJI après échec de csDMARDs sont les suivantes :

- deux anti-TNF, sous forme IV : ENBREL (étanercept) et HUMIRA (adalimumab)
- un anti-IL 6 : ROACTEMRA (tocilizumab), forme SC et IV.
- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, ORENCIA (abatacept) forme IV et SC.

A noter que SIMPONI (golimumab) dispose également d'une AMM, mais n'est pas pris en charge en France dans cette indication.

L'arthrite juvénile oligoarticulaire

Deux biothérapies disposent d'une AMM dans la forme étendue de l'oligoarthrite juvénile à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate : ENBREL (étanercept), anti-TNF et ROACTEMRA (tocilizumab), anti-IL-6.

L'arthrite psoriasique juvénile

ENBREL (étanercept) est la seule biothérapie disposant d'une AMM dans cette indication en échec d'un csDMARD à partir de l'âge de 12 ans

Place de XELJANZ (tofacitinib) dans la stratégie thérapeutique :

XELJANZ (tofacitinib), anti JAK 1 et 3, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du RP chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Néanmoins, compte tenu de l'absence de données comparatives directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important de cette classe de médicament, la Commission considère que la place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins une biothérapie, notamment anti-TNF (soit en 3ème ligne et plus).

► Recommandations particulières

En raison du risque infectieux engendré par ce traitement, la Commission recommande que les patients aient leurs vaccinations à jour avant la mise sous traitement, dont la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) lorsque celle-ci est recommandée.

Motifs de l'examen	Extension d'indication dans l'AJIp et le rhumatisme psoriasique juvénile (comprimé) Inscription d'un complément de gamme (solution buvable)
Indications concernées	Tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur. Tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.
SMR	IMPORTANT
ASMR	En l'absence de données comparatives directes versus les autres médicaments biologiques disponibles, la Commission de la transparence considère que XELJANZ (tofacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques polyarticulaires (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD.
ISP	XELJANZ (tofacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	XELJANZ (tofacitinib), anti JAK 1 et 3, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du RP chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur. Néanmoins, compte tenu de l'absence de données comparatives directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important de cette classe de médicament, la Commission considère que la place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins une biothérapie, notamment anti-TNF (soit en 3ème ligne et plus).
Population cible	La population cible de XELJANZ (tofacitinib) est estimée entre 94 et 470 patients.
Recommandations	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication. ▶ Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude clinique de phase II/III de tolérance, l'étude A3921145 (résultats prévus en 2025). Elle souhaiterait également être destinataire des études PASS prévues dans le cadre de l'AMM. ▶ Recommandations particulières En raison du risque infectieux engendré par ce traitement, la Commission recommande que les patients aient leurs vaccinations à jour avant la mise sous traitement, dont la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) lorsque celle-ci est recommandée.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de **XELJANZ (tofacitinib) 5 mg, comprimé**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 30/09/2021 dans le « traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthritis étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur ».

Il s'agit également de l'inscription du complément de gamme **XELJANZ (tofacitinib) 1 mg/ml en solution buvable** qui a obtenu l'AMM le 18 août 2021 dans cette indication.

Le tofacitinib est un inhibiteur des Janus kinases (JAK 1 et JAK 3). Il a notamment déjà été évalué par la Commission chez l'adulte dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le 27 septembre 2017¹ (SMR important, ASMR V), le 5 décembre 2018² dans le rhumatisme psoriasique (SMR modéré, ASMR V).

Il s'agit du 1^{er} anti-JAK examiné dans l'AJIp et le RP juvénile qui a la particularité de s'administrer par voie orale contrairement aux biothérapies disponibles qui s'administrent par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

02 INDICATIONS

► **Uniquement pour XELJANZ (tofacitinib) 5 mg, comprimé**

« Polyarthrite rhumatoïde

Tofacitinib en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismeaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) (voir rubrique 5.1 [du RCP]). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.

Rhumatisme psoriasique

Tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

Rectocolite hémorragique

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.

► **Pour XELJANZ (tofacitinib) 5 mg, comprimé et XELJANZ 1 mg/ml en solution buvable**

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthritis étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour XELJANZ (tofacitinib) du 27 septembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour XELJANZ (tofacitinib) du 5 décembre 2018 Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17188_XELJANZ_PIC_EIT_RP_Avis2_CT17188.pdf

Tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate (MTX) ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. »

03 POSOLOGIE

« AJI polyarticulaire et RP juvénile (enfants âgés de 2 à 18 ans)

Tofacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le MTX.

La dose recommandée chez les patients âgés de 2 ans et plus est basée sur les catégories de poids suivantes :

Tableau 2 [du RCP] : Dose de tofacitinib pour les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de RP juvénile âgés de deux ans et plus

Poids corporel (kg)	Schéma posologique
10 - < 20	3,2 mg (3,2 mL de solution buvable) deux fois par jour
20 - < 40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour
≥ 40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé pelliculé de 5 mg) deux fois par jour

Les patients pesant ≥ 40 kg traités par la solution buvable de 5 mL de tofacitinib deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib, 5 mg comprimés pelliculés deux fois par jour. Les patients pesant < 40 kg ne peuvent pas passer à une autre formulation que la solution buvable de tofacitinib.

[...]

Seulement pour les patients pédiatriques :

Les données disponibles suggèrent qu'une amélioration clinique est observée dans les 18 semaines suivant l'initiation du traitement par tofacitinib. La poursuite du traitement doit être reconsidérée avec précaution chez un patient ne présentant aucune amélioration clinique dans ce délai. »

Pour plus d'informations concernant les interruptions et arrêt du traitement, les interactions, les populations particulières ainsi que le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

04 BESOIN MEDICAL

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme désignant un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue, touchant l'enfant de moins de 16 ans pendant une durée supérieure à 6 semaines. Ces affections sont en général d'évolution longue, sur plusieurs années, et parfois, persister à l'âge adulte. Elles entraînent un handicap important de par l'intensité des douleurs et peuvent être responsables de destruction articulaire ou de remodelage osseux. La prévalence des AJI en Europe et en Amérique du Nord varie de 16 à 150/100 000. En France, on estime que le nombre d'enfants âgés de moins de 16 ans atteints d'AJI se situe aux alentours de 4 000 patients³.

Selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR)⁴, l'AJI compte sept entités cliniques différentes, chacune ayant une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still : 4-17 % des cas
- **La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou étendue) en fonction de l'évolution après 6 mois : 27-56 % des cas**

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins - Arthrites Juvéniles Idiopathiques (2017)

⁴ Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. J. Rheumatol. 2004;31:390-2

- **La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-)** : 11 à 28 % des AJI
- **La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+)** : 2 à 7 % des AJI
- L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite : 3-11 %
- **L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique** : 2-11 %,
- Les arthrites indifférenciées

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

A noter que l'indication de l'AMM de XELJANZ (tofacitinib) ne se superpose donc pas complètement à la classification de l'ILAR puisqu'en plus des formes polyarticulaires avec et sans facteurs rhumatoïde elle comprend la forme oligoarticulaire étendue, au phénotype similaire.

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

L'arthrite juvénile polyarticulaire avec ou sans facteur rhumatoïde⁶

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

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

Les biothérapies disposant d'une AMM dans l'AJI après échec de csDMARDs sont les suivantes :

- deux anti-TNF, sous forme IV:
 - ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires BENEPALI et ERELZI
 - HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires IMRALDI, AMGEVITA et HYRIMOZ.
- un anti-IL 6 : ROACTEMRA (tocilizumab), forme SC et IV.
- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, ORENCIA (abatacept) forme IV et SC.

A noter que SIMPONI (golimumab) dispose également d'une AMM, mais n'est pas pris en charge en France dans cette indication.

L'arthrite juvénile oligoarticulaire⁷

⁵ Alberto Martini et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol 2019;46;190-197

⁶ Job Deslandre C. Arthrite juvénile polyarticulaire. Orphanet 2020

⁷ Job Deslandre C. Oligoarthrite juvénile. Orphanet 2020

Il s'agit de la forme la plus fréquente des AJI, elle concerne 30 à 60 % des cas d'AJI. Elle touche le plus souvent les filles et débute vers l'âge de 2 à 4 ans. Elle touche une à quatre articulations maximums au cours des 6 premiers mois d'évolution. L'atteinte articulaire est souvent asymétrique et prédomine aux membres inférieurs (genou, pied). L'élément particulier est l'association dans un tiers des cas à une iridocyclite, sans symptôme clinique (ni douleur, ni rougeur visible). L'oligoarthrite est divisée en deux sous catégories, la forme persistante et la forme étendue aussi appelée extensive, sur la base du nombre d'articulations affectées après 6 mois. La forme persistante concerne les patients avec 1 à 4 articulations touchées et l'étendue concerne les patients ayant plus de 4 articulations affectées.

Deux biothérapies disposent d'une AMM dans la forme étendue de l'oligoarthrite juvénile à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate : ENBREL (étanercept), anti-TNF et ROACTEMRA (tocilizumab), anti-IL-6.

L'arthrite psoriasique juvénile⁸

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

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

ENBREL (étanercept) est la seule biothérapie disposant d'une AMM dans cette indication en échec d'un csDMARD à partir de l'âge de 12 ans

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles en échec d'un csDMARD (anti-TNF, anti-IL6 et CTLA4 Ig). Il est cependant nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge de ces maladies rares en particulier dans les formes disposant de peu d'alternatives et dans les formes résistantes aux biothérapies

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de XELJANZ (tofacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'AJIp active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) et du RP juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

05.1 Médicaments

5.1.1 Arthrite juvénile polyarticulaire avec ou sans facteur rhumatoïde

Dans l'AJIp en échec à au moins un csDMARD, les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) sont les médicaments biologiques suivants :

- deux anti-TNF forme IV :
 - o ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires BENEPALI et ERELZI
 - o HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires IMRALDI, AMGEVITA et HYRIMOZ.
- un anti-IL 6 : ROACTEMRA (tocilizumab), forme SC et IV.
- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, ORENCIA (abatacept) forme IV et SC.

⁸ Job Deslandre C. l'Arthrite psoriasique juvénile. Orphanet 2007
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants avec un poids corporel d'au moins 40 kg, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le MTX », SIMPONI (golimumab) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 05/12/2018⁹).

5.1.2 Arthrite juvénile oligoarticulaire

Dans l'AJI oligoarticulaire en échec à au moins un csDMARD, les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) sont les médicaments biologiques suivants :

- un anti-TNF : ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires BENEPALI et ERELZI
- un anti-IL 6 : ROACTEMRA (tocilizumab), forme SC et IV.

5.1.3 Arthrite juvénile psoriasique

Dans l'AJI psoriasique en échec à au moins un csDMARD, le comparateur cliniquement pertinent de XELJANZ (tofacitinib) est un anti-TNF, ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires BENEPALI et ERELZI

Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) dans l'AJI polyarticulaire FR+ et FR-

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti- TNF						
ENBREL (étanercept) Pfizer <i>Et ses biosimilaires</i>	Non	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant <u>à partir de 2 ans et de l'adolescent</u> en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au MTX.	02/10/2002 (inscription AJIp à partir de 4 ans)	Important (Pas d'ISP)	Dans le traitement de l'arthrite chronique juvénile polyarticulaire, ENBREL présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie de prise en charge de ces malades. L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 2 et 3 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en cas de réponse insuffisante au méthotrexate (ASMR II attribuée en 2002).	Oui
			11/04/2012 (extension d'indication AJIp aux enfants de 2 à 3 ans)			
			10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)			
HUMIRA (adalimumab) Abbvie <i>Et ses biosimilaires</i>	Non	Humira en association au MTX est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients <u>à partir de 2 ans</u> en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans.	24/06/2009 (Inscription AJIp à partir de 13 ans)	Important (Pas d'ISP)	ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique	Oui
			18/09/2013 : (extension d'indication à partir de 2 ans)		En l'absence de données cliniques versus le seul comparateur cliniquement pertinent, l'étanercept, HUMIRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ENBREL dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive en association au méthotrexate (ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate) chez l'enfant à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.	

			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)		NR	
Anti-IL6						
ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	Non	ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients <u>âgés de 2 ans et plus</u> , qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée	23/07/2014 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	En l'absence de comparaison directe aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation et une surveillance, la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.	Oui Coll unique mnet
ROACTEMRA SC (tocilizumab) Roche	Non	RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée	03/10/2018 (Inscription)		ROACTEMRA par voie sous-cutanée est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.	Oui
Inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T						
ORENCIA IV (abatacept) Bristol-Myers Squibb	Non	ORENCIA, en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques <u>âgés de 6 ans et plus</u> ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.	05/01/2011 (Inscription en association au MTX)	Important (Pas d'ISP)	Bien qu'étant la première biothérapie à disposer d'une autorisation de mise sur le marché chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant eu une réponse insuffisante à au moins un anti-TNF, la Commission de la Transparence, au vu : - des données d'efficacité limitées ne permettant pas d'apprécier le bénéfice apporté par ORENCIA (abatacept) dans cette indication (seuls 16% des patients évalués au cours de la phase en double aveugle de l'étude correspondaient aux patients visés par l'indication) et, - du faible recul et des incertitudes sur la tolérance, considère qu'ORENCIA en association au méthotrexate n'apporte pas d'amélioration du	Oui Coll unique ment

			02/10/2019 (Inscription en monothérapie en cas d'intolérance au MTX)		service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	
					Ces spécialités n'apportent pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique de l'AJIp dans le nouveau périmètre de l'AMM.	
ORENCIA SC (abatacept) Bristol-Myers Squibb		ORENCIA solution injectable en seringue préremplie, est indiqué en association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques <u>âgés de 2 ans et plus</u> ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté	02/10/2019 (Inscription)		Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations d'ORENCIA déjà inscrites.	Oui

Tableau 2 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) dans l'AJI oligoarticulaire

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti- TNF						
ENBREL (étanercept) Pfizer <i>Et ses biosimilaires</i>	Non	Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant <u>à partir de 2 ans et de l'adolescent</u> en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.	17/06/2015 (Inscription) 10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, ENBREL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients NR	Oui
Anti-IL6						

ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	Non	ROACTEMRA en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients <u>âgés de 2 ans et plus</u> , qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX. RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée	23/07/2014 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	En l'absence de comparaison directe aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration intraveineuse nécessitant une hospitalisation et une surveillance, la Commission de la transparence considère que ROACTEMRA, perfusion IV n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge dans cette nouvelle indication pédiatrique.	Oui Coll unique mnet
ROACTEMRA SC (tocilizumab) Roche			03/10/2018 (Inscription)		ROACTEMRA par voie sous-cutanée est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.	Oui

Tableau 3 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) dans l'AJI psoriasique

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti- TNF						
ENBREL (étanercept) Pfizer <i>et ses biosimilaires</i>	Non	Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent <u>à partir de l'âge de 12 ans</u> en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.	17/06/2015 (Inscription) 10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	Dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, ENBREL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients. NR	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les comparateurs non-médicamenteux de XELJANZ (tofacitinib) dans cette indication sont la rééducation fonctionnelle comprenant des appareillages fait sur mesure, de la kinésithérapie et de l'ergothérapie³.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) dans l'extension d'indication évaluée sont les comparateurs cités ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité XELJANZ (tofacitinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *the treatment of children and adolescents 2 years and older with active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA)* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	OUI	AMM
Allemagne	OUI	AMM
Pays-Bas	OUI	AMM
Belgique	OUI	AMM
Espagne	OUI	AMM
Italie	OUI	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande le laboratoire a fourni les résultats de 2 études cliniques réalisées chez des patients âgés de 2 à 17 ans et ayant une arthrite juvénile idiopathique :

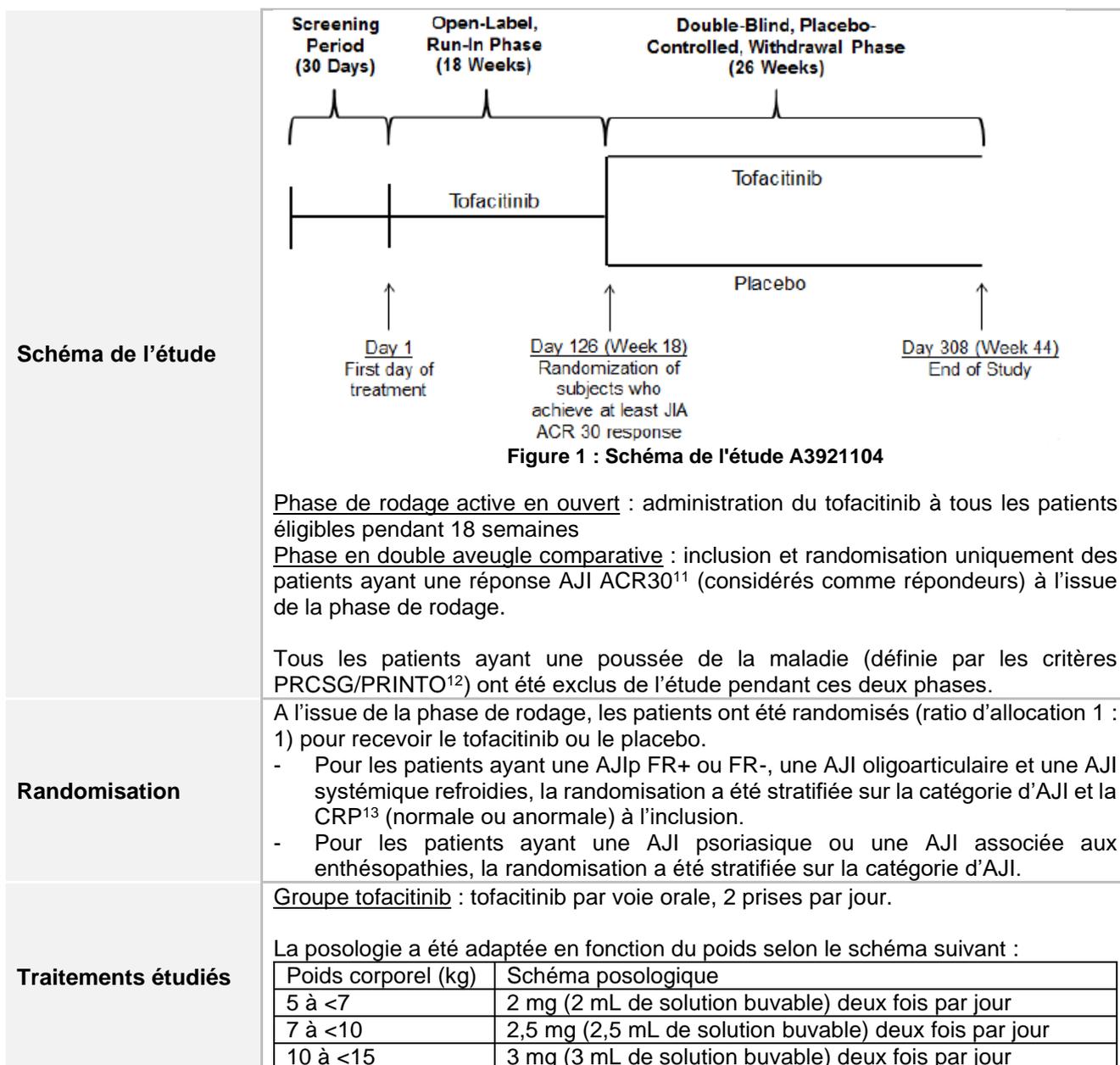
- Une étude de phase III (A3921104)¹⁰ en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée chez 199 patients âgés de 2 à 17 ans dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du tofacitinib dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique en échec d'un DMARD.
- Une étude de phase II/III (A3921145) d'extension à long terme, en ouvert, réalisée chez 227 patients âgés de 2 à 17 ans précédemment inclus dans les 3 études suivantes (A3921103, A3921104, A392165) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du tofacitinib dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 7.3.2). Compte tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité dans cette étude (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), les résultats d'efficacité n'ont pas été détaillés.

07.1 Efficacité

¹⁰ Ruperto N, et al P. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. Lancet. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996.

7.1.1 Etude A3921104

Référence	Efficacy, Safety, and Tolerability of Tofacitinib for Treatment of Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Children and Adolescent Subjects
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02592434
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du tofacitinib par rapport au placebo en termes d'efficacité dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire.
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, internationale, de supériorité, randomisée, en double aveugle comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 10 juin 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16 mai 2019 Etude conduite dans 64 centres dans 14 pays (dont aucun patient en France et 6 patients inclus en Europe)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 2 ans à 17 ans inclus - Diagnostic de maladie active depuis au moins 6 semaines (du point de vue de l'investigateur) et définie par une des catégories de la classification JIA de l'ILAR : <ul style="list-style-type: none"> o AJI Oligoarticulaire o AJI Polyarticulaire (RF+) o AJI Polyarticulaire (RF-) o AJI systémique avec arthrite active mais sans caractéristiques systémiques actives au cours des 6 derniers mois (dite refroidies) o AJI associée au psoriasis o AJI associée aux enthésopathies - Les patients AJI oligoarticulaire, AJIp FR+, AJIp FR- et AJI systémiques refroidies devaient avoir au ≥ 5 articulations actives et les patients ayant une AJI associée au psoriasis et aux enthésopathies devaient avoir ≥ 3 articulations actives. Une articulation active était définie comme une articulation gonflée ou si absence de gonflement comme une articulation avec une amplitude de mouvement limitée accompagnée soit de douleur au mouvement ou de sensibilité. - Réponse inadéquate ou intolérance à au moins un DMARD (MTX ou agent biologique) ; réponse inadéquate ou intolérance aux AINS dans le cas des AJI associée au psoriasis ou à l'enthésite.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - AJI précédemment traitée par tofacitinib - AJI systémique avec caractéristiques systémiques autres que des articulations actives et des réactifs de phase aiguë dans les 6 mois précédant l'inclusion - Oligoarthrose persistante et AJI indifférenciée - Infections chronique ou antécédents d'infections - Antécédent d'herpès zoster et d'herpès simplex - Uvéite active - Dyscrasie sanguine - Antécédent de toute maladie rhumatismale, autre que le syndrome de Sjogren - Antécédent de troubles lymphoprolifératifs - Patient ayant déjà été en échec de 3 thérapies biologiques avec chacune un mode d'action différent



¹¹ La score AJI ACR (*American College of Rheumatology*) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans l'AJI. Il prend en compte :

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

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

¹² *Pediatric Rheumatology Clinical Study Group/ Pediatric Rheumatology International Trials Organization* : critères de poussées définie comme une dégradation de plus de 30 % dans 3 des 6 catégories du score AJI ACR.

De plus, les aggravations minimales suivantes s'appliquent :

- si le nombre d'articulations actives ou le nombre d'articulations avec une amplitude de mouvement limitée sont inclus dans le calcul de « poussées » alors il doit y avoir une aggravation d'au moins deux articulations.
- Si les scores d'évaluation globale du médecin ou du parent/tuteur légal/sujet sont utilisés dans la définition de « poussée », il doit y avoir une aggravation d'au moins 2 unités sur 10.
- si la vitesse de sédimentation (VS) est utilisé dans la définition de "poussée", la deuxième valeur de la VS utilisée dans le calcul doit être supérieure aux valeurs normales de la VS
- Pour les sujets atteints d'AJIs, la présence d'un pic de fièvre dû à l'AJIs sera considérée comme suffisante pour déterminer la poussée de la maladie.

¹³ *C-reactive protein*

	<table border="1"> <tr> <td>15 à <25</td> <td>3,5 mg (3,5 mL de solution buvable) deux fois par jour</td> </tr> <tr> <td>25 à <40</td> <td>4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour</td> </tr> <tr> <td>≥40</td> <td>5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé de 5 mg) deux fois par jour</td> </tr> </table> <p><u>A noter que ces schémas posologiques ne sont pas tout à fait superposables à ceux validés par l'AMM.</u></p> <p><u>Groupe placebo</u> : administration et posologie équivalente au tofacitinib.</p>	15 à <25	3,5 mg (3,5 mL de solution buvable) deux fois par jour	25 à <40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour	≥40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé de 5 mg) deux fois par jour
15 à <25	3,5 mg (3,5 mL de solution buvable) deux fois par jour						
25 à <40	4 mg (4 mL de solution buvable) deux fois par jour						
≥40	5 mg (5 mL de solution buvable ou comprimé de 5 mg) deux fois par jour						
<u>Traitements concomitants</u>	Les patients pouvaient recevoir les traitements concomitants suivants : AINS, méthotrexate, acide folique et glucocorticoïde à dose stable Pour les patients ayant une AJI associée au psoriasis, les traitements topiques (émollient, corticostéroïdes)						
<u>Critère de jugement principal</u>	Pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée, à la semaine 44 évalué par l'investigateur selon les critères PRCSG/PRINTO.						
<u>Critères de jugement secondaires</u>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR50 à S44 - Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR30 à S44 - Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR70 à S44 - Evolution du critère CHAQ-DI¹⁴ à S44 par rapport à l'inclusion <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fréquence des poussées selon les critères PRCSG/PRINTO (pendant la phase en ouvert et en double aveugle) - Délai jusqu'à la première poussées (pendant la phase en ouvert et en double aveugle) - Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 30, 50, 70, 90 et 100 à S18 (pendant la phase en ouvert et en double aveugle) - Evolution des scores JADAS-27¹⁵ CRP, JADAS-27 VS et des réponses JADAS quant à une maladie inactive ou à un minimum d'activité (au cours de la phase en ouvert et en double aveugle) - Maladie inactive selon le critère AJI ACR à chaque visite et rémissions clinique à la semaine 44. - Evolution de chaque catégorie du score AJI ACR (le nombre d'articulations avec une arthrite active, le nombre d'articulation avec limitation de mouvement, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le praticien, l'évaluation globale du bien-être par le parent, le tuteur légal ou le patient (de l'échelle CHAQ), la capacité fonctionnelle (CHAQ-DI), la vitesse de sédimentation. 						
<u>Taille de l'échantillon</u>	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 31 % entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 5 %, supposant que dans la phase de rodage en ouvert 54 à 65 % des patients auront eu une réponse ACR AJI30, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 57 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 170 patients atteints d' AJI ^p FR+ ou FR-, une AJI oligoarticulaire et une AJI systémique refroidies (population d'analyse principale).						
<u>Méthode d'analyse des résultats</u>	<u>Population d'analyse</u>						

¹⁴ *Childhood Health Assessment Questionnaire* : questionnaire comprenant deux indices : l'invalidité et la douleur.

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

¹⁵ *Juvenile arthritis Disease Activity Score*: score composite qui regroupe 4 items :

- nombre d'articulation avec une maladie active (évaluation de 27 articulations)
- l'évaluation globale médecin,
- l'évaluation globale parents, du tuteur légal ou du patient,
- marqueur de l'inflammation (VS ou CRP).

La réponse JADAS définissant une activité minimale de la maladie et l'inactivité de la maladie sont définies de la façon suivante :

- polyarthrites : maladie inactive : ≤1; activité minimale de la maladie ≤3,8
- Oligoarthrites (<4 articulations) : maladie inactive : ≤1; activité minimale de la maladie ≤2

- Population OLFAS (*Open label Full Analysis Set*) : correspond à l'ensemble des patients inclus dans la phase de rodage en ouvert. Les analyses de tolérances en ouvert ont été faites sur cette population.
- Population DBFAS (*Double Blind Full Analysis Set*) : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans la phase de double aveugle (en réponse AJI ACR30 à l'issue de la phase de rodage) et ayant reçu au moins une dose de produit dans la phase de double aveugle. Les patients ont été rapportés en fonction du traitement randomisé.
- Population DBSAS : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans la phase de double aveugle et ayant reçu au moins une dose de produit dans la phase de double aveugle. Les patients ont été rapportés en fonction du traitement qu'ils ont reçu. Les analyses de tolérances en double-aveugle ont été faites sur cette population.
- Population DBJAS : correspond aux patients ayant une AJI_p FR+ ou FR-, une AJI oligoarticulaire et une AJI systémique refroidie de la population DBFAS. Les analyses d'efficacité avec contrôle du risque alpha ont été faites sur cette population.

Analyse des critères de jugement

L'analyse principale d'efficacité a été réalisée sur la population DBJAS, c'est-à-dire, uniquement chez les patients ayant une AJI_p FR+ ou FR-, une AJI oligoarticulaire et une AJI systémique refroidie, randomisés dans la phase en double aveugle (en réponse AJI ACR30 à l'issue de la phase de rodage)

Pour les patients ayant une AJI associée aux enthésopathies ainsi qu'une AJI associée au psoriasis, aucun critère avec gestion du risque alpha n'a été testé.

Les variables binaires ont été analysées par l'utilisation de l'approximation de la loi normale. Des analyses de sensibilité ont été effectuées au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) et le modèle d'approche linéaire.

Les variables continues ont été analysées avec la méthode d'imputations multiples (*Mixed Effect Model Repeated Mesures*, MMRM).

Analyse en sous-groupe

Des analyses en sous-groupe pré spécifiées au protocole sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été réalisées en fonction de la catégorie d'AJI, du taux de CRP à l'inclusion dans la phase de rodage, de l'âge des patients, de la région géographique et du poids à l'inclusion

Gestion de la multiplicité des tests

Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque α due à la multiplicité des tests. L'ordre de la séquence hiérarchique est précisé ci-dessus.

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les analyses en sous-groupes sont considérées comme exploratoires.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 286 patients ont été sélectionnés selon les critères d'éligibilité décrits ci-dessus. Parmi ceux-ci, 225 patients (population OLFAS) sont entrés dans la phase de rodage en ouvert dont 185 (82,2 %) ont complété cette phase et 173 (93,5 %) ont été randomisés dans la phase en double aveugle, 88 dans le groupe tofacitinib et 85 dans le groupe placebo (population DBFAS).

Parmi ceux-ci, 60 patients du groupe tofacitinib (68,2 %) et 37 patients du groupe placebo (43,5 %) ont terminé la phase de double aveugle.

Les sorties de l'études étaient majoritairement dues à une réponse clinique insuffisante que ce soit pendant la phase ouverte (14,2 %) ou de double aveugle (25 % dans le groupe tofacitinib et 51,8 % dans le groupe placebo).

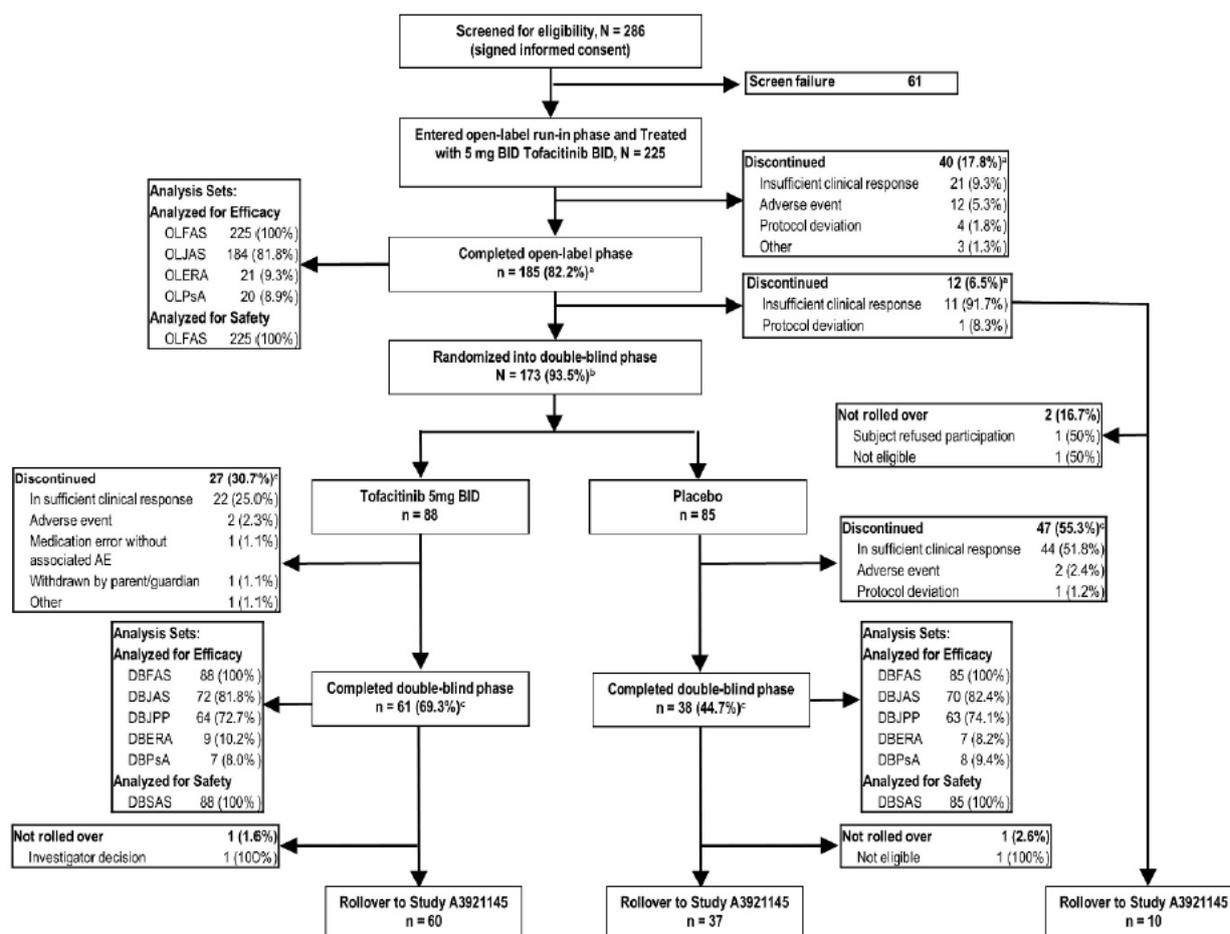


Figure 2 : Diagramme de flux des patients de l'étude A3921104

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Phase de rodage en ouvert (S0-S18)

L'étude a inclus 104 patients AJI^p FR⁻, 39 patients AJI^p FR⁺, 28 patients ayant une oligoarthritis étendue, 13 patients ayant une forme systémique refroidie, 21 patients ayant une AJI liées aux enthésopathies et 20 patients ayant arthrites psoriasiques dans la phase en ouvert.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la phase ouverte de l'étude A3921104 (population OLFAS)

	Tofacitinib phase ouvert (N=225)
Caractéristiques démographique	
Age, ans	
2 - <6	22 (9,8)
6 - <12	64 (28,4)
12 - <18	139 (61,8)
Moyenne (écart-type)	11,9 (4,06)
Médiane (écart-type)	13.0 (0,27)
Sexe, n (%)	
Femme (%)	169 (75,1)
Poids, kg (%)	
< 40kg	84 (37,3)
>= 40kg	141 (62,7)
Caractéristiques de la maladie	
Facteur Rhumatoïde positif (%)	39 (17,3)
Anticorps anti-CCP positif (%)	38 (16,9)
Anticorps antinucléaires positif (%)	101 (44,9)
HLA-B27 positif (%)	32 (14,2)

Age au diagnostic (années) ; Médiane (écart type)	8,0 (0,31)
Nombre d'articulations avec Arthrite active ; Médiane (écart type)	10,0 (0,54)
Nombre d'articulations avec limitation de mouvement ; Médiane (écart type)	6,0 (0,46)
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin ; Médiane (écart type)	6,0 (0,13)
CRP (mg/dL) ; Médiane (écart type)	0,3 (0,14)
VS ; Médiane (écart type)	17,0 (1,65)
CHAQ : Evaluation globale du bien-être ; Médiane (écart type)	5,0 (0,17)
CHAQ-DI : Echelle d'handicap ; Médiane (écart type)	0,9 (0,05)
CHAQ-VAS : Echelle d'inconfort ; Médiane (écart type)	6,0 (0,18)
Score JADAS-27 CRP ; Médiane (écart type)	20,1 (0,52)
Nombre d'articulations gonflées ; Médiane (écart type)	8,0 (0,53)
Nombre d'articulations douloureuses ; Médiane (écart type)	9,0 (0,66)
Traitements antérieurs	
Nombre total de patients ayant eu des traitements antérieurs (DMARDS /corticoïdes / immunosuppresseurs)	216 (96,0)
bDMARD (%)	85 (37,8)
adalimumab	45 (20,0)
etanercept	52 (23,1)
tocilizumab	24 (10,7)
abatacept	12 (5,3)
csDMARD (%)	206 (91,6)
Méthotrexate	204 (90,7)
Corticoïdes (%)	111 (49,3)
Folates (%)	164 (72,9)

Phase de double aveugle (S18-S44)

En double aveugle, parmi les 173 patients randomisés, il y avait : 87 patients AJIp FR-, 28 patients AJIp FR+, 18 patients ayant une oligoarthritis étendue, 9 patients ayant une forme systémique refroidie, 16 patients ayant une AJI liées aux enthésopathies et 15 patients ayant arthrites psoriasiques.

La population d'analyse principale d'efficacité regroupant uniquement les patients AJIp FR-, AJIp FR+, AJI oligoarticulaire étendue et AJI systémique refroidie (population DBJAS) a inclus 142 patients (72 dans le groupe tofacitinib et 70 dans le groupe placebo).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans la phase de double aveugle sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la phase en double aveugle de l'étude A3921104 (population DBFAS)

	Groupe tofacitinib (N = 88)	Groupe placebo (N = 85)
Caractéristiques démographiques		
Age, ans		
2 - <6	11 (12,5)	9 (10,6)
6 - <12	22 (25,0)	23 (27,1)
12 - <18	55 (62,5)	53 (62,4)
Moyenne (écart-type)	11,9 (4,34)	11,9 (4,06)
Médiane (écart-type)	13,0 (0,46)	13,0 (0,44)
Sexe, n (%)		
Femme (%)	66 (75,0)	64 (75,3)
Poids, kg (%)		
< 40kg	36 (40,9)	31 (36,5)
>= 40kg	52 (59,1)	54 (63,5)
Caractéristiques de la maladie		
Facteur Rhumatoïde positif, n (%)	14 (15,9)	14 (16,5)
Anticorps anti-CCP positif, n (%)	18 (20,5)	12 (14,1)
Anticorps antinucléaires positif, n (%)	39 (44,3)	34 (40,0)
HLA-B27 positif, n (%)	14 (15,9)	11 (12,9)
Age au diagnostic (années), Médiane (écart type)	8,4 (0,50)	8,0 (0,50)
Nombre d'articulations avec Arthrite active, Médiane (écart type)	1,0 (0,46)	1,0 (0,30)
Nombre d'articulations avec limitation de mouvement, Médiane (écart type)	0,0 (0,48)	0,0 (0,25)
Evaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, Médiane (écart type)	1,0 (0,17)	1,0 (0,16)
CRP (mg/dL), Médiane (écart type)	0,1 (0,12)	0,1 (0,12)
CHAQ : Evaluation globale du bien-être, Médiane (écart type)	1,5 (0,20)	1,5 (0,21)

CHAQ-DI : Echelle d'handicap, Médiane (écart type)	0,3 (0,05)	0,3 (0,06)
CHAQ-VAS: Echelle d'inconfort, Médiane (écart type)	1,5 (0,21)	1,5 (0,21)
Score JADAS-27 CRP ; Médiane (écart type)	4,2 (0,45)	4,7 (0,49)
Nombre d'articulations gonflées, Médiane (écart type)	0,0 (0,24)	0,0 (0,29)
Nombre d'articulations douloureuses, Médiane (écart type)	2,3 (6,54)	1,8 (3,22)
Traitements antérieurs		
bDMARD (%)	31 (35%)	27 (32 %)
adalimumab	13 (15%)	18 (21%)
etanercept	18 (20%)	13 (15%)
tocilizumab	8 (9%)	5 (6%)
abatacept	7 (8%)	2 (2%)
csDMARD (%)	80 (91 %)	80 (94 %)

► **Critères de jugement principal : Pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée à la semaine 44 évaluée par l'investigateur selon les critères PRCSG/PRINTO (population DBJAS ; analyse du 16/05/2019 ; étude A3921104)**

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée de la maladie à la semaine 44 a été de 29,2 % (n = 21/72) dans le groupe tofacitinib et de 52,9 % (n =21/37) dans le groupe placebo, soit une différence de 23,7 % en faveur du tofacitinib (IC_{95%} [-39,41 ; -7,97] ; p = 0,0031) statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 %.

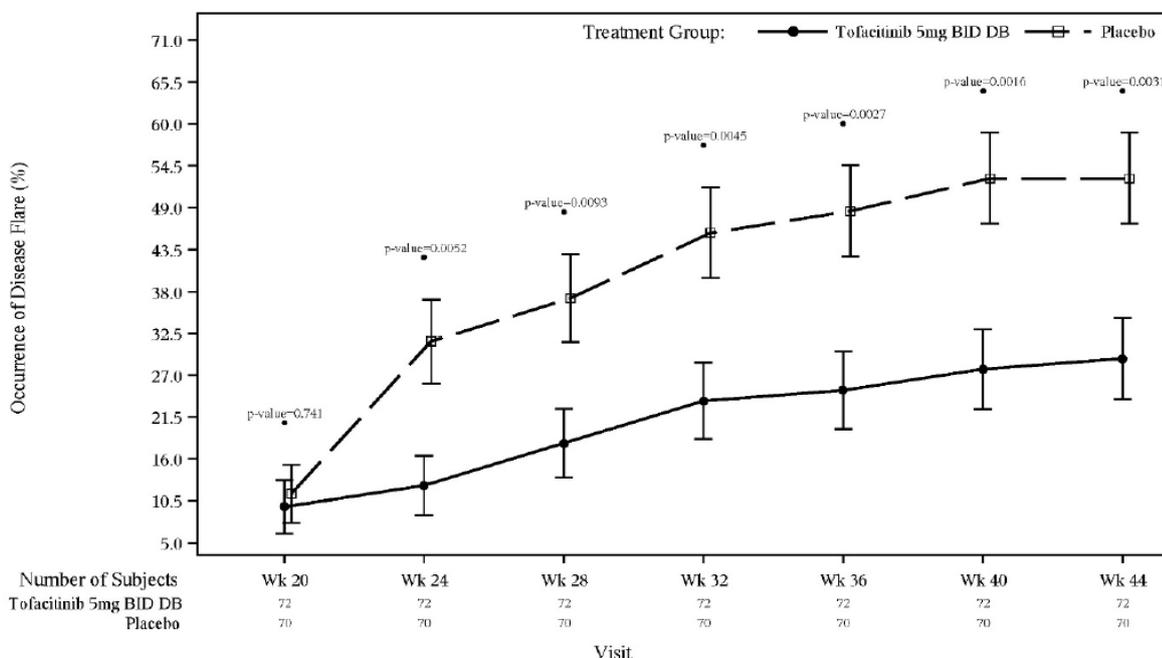


Figure 3 : Pourcentage de patients avec au moins une poussée de la maladie au cours de la phase en double aveugle

Analyses en sous-groupe

Les analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal ont été menées sans contrôle du risque alpha. Les résultats sont donc considérés comme exploratoire. A titre informatif, les résultats suggèrent la supériorité du tofacitinib par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes pré-spécifiés au protocole, le Forest-plot est disponible en annexe (annexe 1).

Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel ainsi qu'une analyse de sensibilité par l'utilisation d'un modèle linéaire général ont confirmé ces résultats.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population DBJAS ; analyse du 16/05/2019 ; étude A3921104)**

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont synthétisés dans le tableau 4 ci-dessous selon l'ordre hiérarchique préétabli au protocole.

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population DBJAS ; analyse du 16/05/2019 ; étude A3921104)

	Groupe tofacitinib (N = 72)	Groupe placebo (N = 70)
1. Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR50 à S44		
Nombre de patients, n (%)	48 (66,67)	33 (47,14)
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	19,52 [3,55 ; 35,50] ; p = 0,0166	
2. Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR30 à S44		
Nombre de patients, n (%)	51 (70,83)	33 (47,14)
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	23,69 [7,97 ; 39,41] ; p = 0,0031	
3. Pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR70 à S44		
Nombre de patients, n (%)	39 (54,17)	26 (37,14)
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	17,02 [0,88 ; 33,17] ; p = 0,0387	
4. Evolution du critère CHAQ-DI à S44 par rapport à l'inclusion dans la phase de double aveugle		
Nombre de patients, n (%)	49	33
Moyenne des moindres carrés, [IC _{95%}]	- 0,09 [-0,17 ; -0,01]	0,03 [-0,06 ; 0,12]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	-0,12 [-0,22 ; -0,01] ; p = 0,0292	

Analyses en sous-groupe

Les analyses en sous-groupe sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été menées sans contrôle du risque alpha. Les résultats sont donc considérés comme exploratoire. A titre informatif, les résultats suggèrent la supériorité du tofacitinib par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes pré-spécifiés au protocole, à l'exception de la réponse ACR70 en Europe et en Amérique centrale.

A noter que d'autres critères secondaires non hiérarchisés ont été analysés dans l'étude A3921104. En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les résultats de ces analyses ne sont pas présentés.

► **Traitements concomitants**

Lors de la phase de traitement en double aveugle, 78,4 % (n = 69) des patients du groupe tofacitinib et 74,1 % (n = 63) des patients du groupe placebo ont utilisés un traitement concomitant. Le plus fréquent était le méthotrexate, utilisé en concomitance chez 65,9 % (n = 58) des patients du groupe tofacitinib et 68,2 % (n = 58) des patients du groupe placebo.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude A3921104 en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé, à l'aide du questionnaire CHAQ-DI représentant l'incapacité fonctionnelle. Les résultats sont présentés dans la rubrique 7.1.1 du présent avis. Ils démontrent la supériorité du groupe tofacitinib par rapport au groupe placebo en termes de qualité de vie dans cette étude.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude A3921104

La population de tolérance de l'étude A3921104 au cours de la phase de traitement en double aveugle était constituée de 173 patients (population DBSAS), 88 patients dans le groupe tofacitinib et 85 patients dans le groupe placebo. Les données ont été analysées à l'issue de la semaine 44. Au total, 77,3 % (n = 68) des patients du groupe tofacitinib et 74,1 % (n = 63) des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) dont 3 patients ont eu un EI sévère (2 dans le groupe tofacitinib et 1 dans le groupe placebo), 3 patients ont eu un EI grave (3 patients du groupe placebo) et 45 patients ont arrêté le traitement suite à un événement indésirable (16 dans le groupe tofacitinib et 29 dans le groupe placebo).

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les infections des voies respiratoires supérieures (tofacitinib : 14,8 %vs placebo : 10,6 %), les AJI (3,4 % vs 14,1 %) et la progression de la maladie (9,1 % vs 15,3 %).

Les EI ayant mené à l'arrêt du traitement ont été principalement la progression de la maladie (8 patients du groupe tofacitinib vs 10 patients du groupe placebo) ainsi que les AJI (3 patients du groupe tofacitinib vs 12 patients du groupe placebo).

Aucun décès n'a eu lieu au cours de l'étude.

7.3.1.2 Etude d'extension de phase II/III A3921145

► Méthode

Il s'agit d'une étude de phase II/III, multicentrique, non comparative, en ouvert dont l'objectif était de décrire la tolérance à long-terme du tofacitinib, chez des patients âgés de 2 à 17 ans présentant une arthrite juvénile idiopathique (à l'exception des patients présentant une oligoarthrose persistante ou AJI indifférenciée) ayant déjà participé à une étude du tofacitinib sur les AJI.

La tolérance (incidence et sévérité des effets indésirables) était le critère de jugement principal de l'étude A3921145. Les données ont été décrites à titre descriptif.

Les principaux critères d'inclusion étaient similaires aux critères de l'étude A3921104. Les patients devaient avoir précédemment participé à une étude visant à évaluer le tofacitinib dans le traitement de l'AJI :

- Etude A3921104 : étude de phase III (voir rubrique 7.1.1)
- Etude A3921103 : Etude phase I en ouvert de pharmacocinétique ayant inclus 26 patients âgés de 2 à 18 ans ayant une AJI
- Etude A3921165 : Etude de phase III additionnelle de sécurité, d'efficacité et de pharmacocinétique chez les patients avec AJI systémique

► Effectifs

Un total de 227 patients a été inclus dans l'étude dont 2 patients non-traités :

- 199 patients issus de l'étude A3921104
- 26 patients issus de l'étude A3921103
- 2 patients issus de l'étude A3921165

A la date de l'analyse intermédiaire (4 juin 2019), 177 patients (79,4 %) étaient encore en cours de traitement, 2 patients avaient été exclus de l'analyse car ils n'avaient pas reçu de tofacitinib durant l'étude et 44 patients avaient arrêté l'étude. Les principales raisons d'arrêt de l'étude étaient une réponse clinique insuffisante (n = 19), des effets indésirables (n = 10), le retrait de l'étude par un parent ou tuteur légal (n = 7), la violation du protocole (n = 2), des patients perdus de vue (n = 2) et d'autres raisons (n = 6).

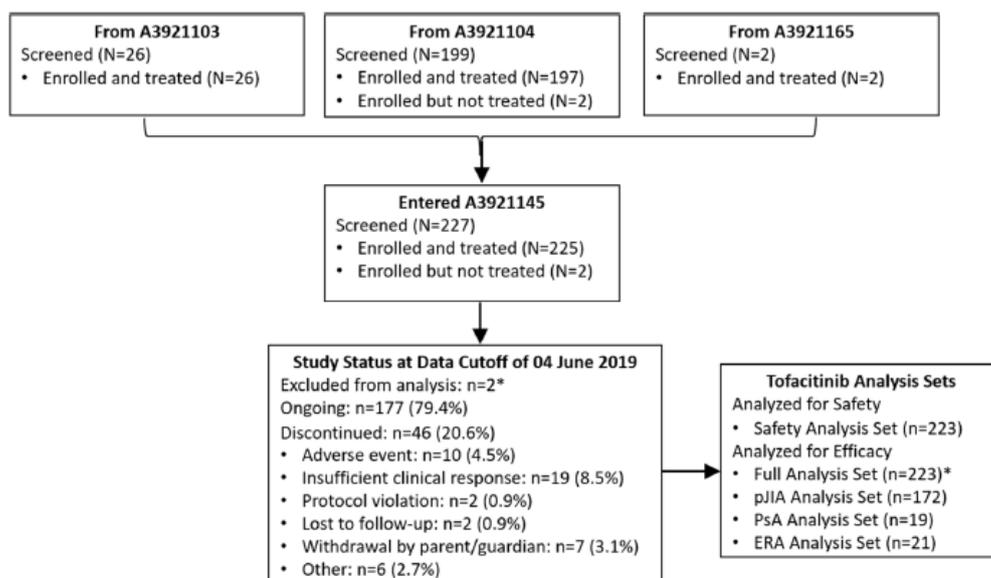


Figure 4 : Diagramme de flux/disposition des patients de l'étude A3921145

Les résultats présentés ci-dessous correspondent aux résultats de l'analyse intermédiaire dont la date de cut-off était le 4 juin 2019.

L'analyse de tolérance a été effectuée sur la population de tolérance correspondant à tous les patients ayant reçu au moins une dose de tofacitinib durant l'étude.

► **Caractéristiques des patients**

L'étude a inclus 172 patients ayant une AJI_p FR+ ou FR-, une AJI oligoarticulaire et une AJI systémique refroidie, 21 patients ayant une AJI liée aux enthésopathies et 19 patients ayant arthrites psoriasiques. Ainsi, la population d'analyse de tolérance est de 223 patients.

La majorité des patients était de sexe féminin (74,9 %) et l'âge médian à l'inclusion était de 13,0 ans

Parmi les 223 patients de l'étude, 92,8 % (n = 207) ont été traités par des traitements immunosuppresseurs, corticoïdes ou DMARD. Les DMARD biologiques et conventionnels furent précédemment utilisés par respectivement 30,5 % (n = 68) et 88,3 % (n = 197). Les DMARD biologiques les plus fréquents sont l'adalimumab et l'etanercept (17,9 %, n =40 chacun). Le MTX était le DMARD conventionnel le plus utilisé, dans 87,4 % des cas (n =195).

Les durées moyenne et médiane de traitement étaient respectivement de 402 jours et de 347 jours.

► **Résultats de tolérance**

Sur les 223 patients inclus, 160 patients (71,7 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) et 15 patients ont rapporté au moins un EI sévère et 9 patients un EI grave.

Concernant les EI considérés comme liés au traitement, il y a eu 66 patients (29,6 %) exprimant au moins un EI lié au traitement dont 5 patients ayant exprimé un EI sévère et 2 patients ayant exprimé un EI grave.

Les EI les plus fréquents étaient des infections (n = 107 ; 48 %) dont des infections des voies aériennes supérieures (n = 36 ; 16,1 %), des rhinopharyngites (n = 19 ; 8,5 %), des infections virales (n = 14 ; 6,3 %), et des sinusites (n = 19 ; 5,4 %). Il y avait également des troubles musculosquelettiques qui ont concerné 24,2 % des patients (AJI, arthralgie), des troubles gastro-intestinaux pour 17,0 % (vomissement, douleurs abdominales), des troubles généraux pour 14,3 % (progression de la maladie et fièvre), et des migraines pour 6,3 % des patients.

Les EI sévères ont été des infections (n = 2) et des troubles musculosquelettiques (n = 2)

Au total, 13 patients sont sortis de l'étude à cause d'un EI principalement des infections et des troubles musculosquelettiques.

Concernant les EI d'intérêt, il y a eu 6 patients avec une infection sévère : une pneumonie, une amygdalite péridurale et une appendicite, une infection des voies urinaires, une pyélonéphrite et un

abcès des membres. Il y a également eu 3 patients avec un zona, deux patients avec une augmentation modérée des enzymes hépatiques, et un patient avec une uvéite. Il y a également eu 7 cas de papillomes cutanés, dont 6 cas modérés et 1 cas sévère.

A noter qu'au cours de ces études cliniques, il n'y a pas eu de perforation gastro-intestinale, de tumeurs malignes, d'infections opportunistes, d'événements thromboembolique, d'événements cardiovasculaires majeurs, de tuberculose, de syndrome d'activation du macrophage, ni de décès.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de XELJANZ (tofacitinib) du 10 février 2019 (version 6.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infection grave - Réactivation du virus Herpes Zoster - Diminution du nombre de neutrophiles et neutropénie - Diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie - Diminution du nombre de globules rouges et anémie - Elévation du taux de lipides et hyperlipidémie - Cancer de la peau non-mélanome - Elévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur maligne (hors cancers de la peau non-mélanome) et lymphomes - Risque cardiovasculaire - Perforation gastro-intestinale - Pneumopathie interstitielle - Leucoencéphalopathie multifocale progressive - Immunosuppression (lorsque tofacitinib est administré en association à des DMARDs biologiques et certains immunosuppresseurs) - Augmentation du risque d'apparition d'évènement indésirable (lorsque tofacitinib est administré en association au méthotrexate) - Infection primaire à la suite d'une vaccination - Augmentation de l'exposition à tofacitinib lorsque l'administration est associée à un inhibiteur du CYP3A4 et/ou CYP2C19 - Utilisation hors-AMM (notamment l'arthrite juvénile idiopathique) - Augmentation de l'incidence et de la sévérité des évènements indésirables chez le sujet âgé - Obstruction gastro-intestinale (pour les formes à libération modifiée)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Impact sur les femmes enceintes et sur les fœtus - Utilisation durant l'allaitement - Impact sur l'efficacité vaccinale et utilisation de vaccins vivants ou atténués - Utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance hépatique légère, modère ou sévère - Utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère - Utilisation sur des patients atteints d'une hépatite B ou d'une hépatite C - Utilisation sur des patients aux transaminases élevées - Utilisation sur des patients présentant une tumeur maligne

XELJANZ (tofacitinib) fait l'objet d'un suivi additionnel de pharmacovigilance dans le cadre du PGR qui comprend notamment :

- une étude prospective de suivi de la tolérance dans le registre Corrona mené aux Etats-Unis chez des patients ayant une rectocolite hémorragique (RCH) ;
- une étude prospective non-interventionnelle dont l'objectif est de surveiller le risque de malformations congénitales et autres effets indésirables sur la grossesse dans le registre OTIS mis en place aux Etats-Unis ;
- quatre études prospectives non-interventionnelles de tolérance pour mieux caractériser le profil de tolérance du tofacitinib dans la pratique clinique usuelle des patients atteints de PR (registre ARTIS, BSRBR, RABBIT et BIOBADASER)

- deux études de tolérance prospectives non interventionnelles réalisées dans la RCH pour mieux caractériser le profil de tolérance du tofacitinib dans la pratique clinique usuelle : dans un ou plusieurs registres européens et aux Etats-Unis)

Des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place concernant les risques d'infections graves et opportunistes, de zona, de diminution du nombre de neutrophiles et neutropénie, de diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie, de diminution du nombre de globules rouges et anémie, d'élévation du taux de lipides et hyperlipidémie, de cancer de la peau non-mélanome, d'élévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène, de tumeurs malignes, de perforations gastro-intestinales, de pneumopathies interstitielles, d'immunosuppression (lorsque le tofacitinib est administré en association à des DMARDs biologiques et certains immunosuppresseurs), d'augmentation du risque d'apparition d'évènements indésirables (lorsque le tofacitinib est administré en association au méthotrexate), d'infection primaire à la suite d'une vaccination, d'augmentation de l'exposition au tofacitinib lorsque l'administration est associée à un inhibiteur du CYP3A4 et/ou CYP2C19, d'augmentation de l'incidence et de la sévérité des évènements indésirables chez le sujet âgé, d'impact sur les femmes enceintes et sur les fœtus, d'utilisation durant l'allaitement, d'impact sur l'efficacité vaccinale et d'utilisation de vaccins vivants ou atténués et d'utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance hépatique légère, modère ou sévère.

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance pour XELJANZ (tofacitinib) issues du PSUR n°14 couvrant la période 06/05/2019 au 05/11/2020.

Au total, durant cette période :

- L'exposition au tofacitinib a été estimée à 120 679 années-patients (pour un exposition cumulée totale depuis sa mise sur le marché de 391 640 patients-année)
- De nouveaux risques importants ont été rajoutés au PGR selon les recommandations du PRAC :
 - o Maladie veineuse thromboembolique (Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) comme risque important identifié
 - o Mortalité de toute cause comme risque important potentiel
- Le signal de sécurité concernant les fractures a été réouvert suite aux données du registre Corrona. Cependant les données des essais cliniques, de post-commercialisation et de la littérature n'ont pas supporté cette relation causale. Ainsi ce signal de tolérance a été clos.
- Un nouveau signal de tolérance sur les maladies psychiatriques a été ouvert à la demande du PRAC. L'évaluation de ce signal de tolérance est encore en cours.
- Le document de référence de sécurité (CDS) a été modifié afin d'y inclure des informations concernant la sécurité d'emploi relative aux évènements thromboemboliques, dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables ».

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

[...]

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de RP et de RCH et sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Pneumonie Grippe Zona Infection des voies urinaires Sinusite Bronchite Rhinopharyngite Pharyngite	Tuberculose Diverticulite Pyélonéphrite Cellulite Herpès simplex Gastro-entérite virale Infection virale	Septicémie Sepsis urinaire TB disséminée Fasciite nécrosante Bactériémie Bactériémie à staphylocoque Pneumonie à Pneumocystis jirovecii Pneumonie à pneumocoque Pneumonie bactérienne Encéphalite Infection mycobactérienne atypique Infection à cytomégalovirus Arthrite bactérienne	Tuberculose du système nerveux central Méningite à cryptocoque Infection à Mycobacterium avium	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Cancer du poumon Cancer cutané non mélanomateux	Lymphome		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Leucopénie Lymphopénie Neutropénie			
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité médicamenteuse* Angioedème* Urticaire*
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Dyslipidémie Hyperlipidémie Déshydratation			
Affections psychiatriques		Insomnie			
Affections du système nerveux	Céphalées	Paresthésies			
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde			
Affections vasculaires	Hypertension	Maladie thromboembolique veineuse**			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Congestion des sinus			
Affections gastrointestinales	Douleurs abdominales Vomissements Diarrhée Nausées Gastrite Dyspepsie				
Affections hépatobiliaires		Stéatose hépatique Enzymes hépatiques augmentées			

		Transaminases augmentées Exploration fonctionnelle hépatique anormale Gamma-glutamyl transférase augmentée			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Érythème Prurit			
Affections musculosquelettiques et systémiques	Arthralgie	Douleur musculosquelettique Tuméfaction articulaire Tendinite			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Œdème périphérique Fatigue				
Investigations	Créatine phosphokinase sanguine augmentée	Créatinine sanguine augmentée Cholestérol sanguin augmenté Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées Prise de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		Entorse d'un ligament Claquage de muscle			

* Données issues des notifications spontanées

** La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP). »

Pour plus d'information concernant les effets indésirables, voir la rubrique 4.8 du RCP.

7.3.5 Autres informations

A la suite des résultats finaux de L'étude ORAL surveillance, le PRAC a décidé d'initier en février 2022 une réévaluation de la tolérance des inhibiteurs de janus-kinase utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques, dont les AJI concernant notamment le surrisque cardiovasculaire et de cancer. Les résultats de cette réévaluation sont attendu pour juin 2022.

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **XELJANZ (tofacitinib), 5 mg en comprimé**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 30/09/2021 dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active (incluant polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur. Cette avis traite également de l'inscription de la spécialité **XELJANZ (tofacitinib) 1 mg/ml en solution buvable en flacon**, développée spécifiquement pour cette indication.

Cette extension d'indication repose sur 2 études cliniques :

- Une étude de phase III (A3921104) en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, réalisées chez 199 patients âgés de 2 à 17 ans dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du tofacitinib dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique en 2^{ème} ligne ou plus de traitement.
- Une étude de phase II/III (A3921145) d'extension à long terme, en ouvert réalisées chez 227 patients âgés de 2 à 17 ans précédemment inclus dans les 3 études suivantes (A3921103,

A3921104, A392165) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme du tofacitinib dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique. Compte tenu du faible niveau de preuve des données d'efficacité dans cette étude (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), les résultats d'efficacité n'ont pas été détaillés.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude A3921104 était composée d'une phase de rodage active en ouvert de 18 semaines, lors de laquelle les 225 patients inclus ont reçu du tofacitinib. A l'issue de cette phase en ouvert, 173 patients ayant eu une réponse AJI ACR30 ont été randomisés (1 : 1) pour poursuivre le traitement par tofacitinib (n = 88), ou recevoir du placebo (n = 85) dans une phase de traitement en double aveugle. Cette phase comparative en double aveugle a duré 26 semaines jusqu'à la semaine 44 de l'étude. La posologie du tofacitinib administrée n'était pas totalement superposable à celle validée par l'AMM, en effet, l'étude incluait 6 schémas posologiques différents en fonction du poids alors que l'AMM n'en comprends que 3 avec notamment la suppression des schémas posologiques pour les patients < 10 kg.

L'étude a inclus 104 patients atteints d'une AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde négatif (FR-), 39 patients avec une AJI polyarticulaire avec facteur rhumatoïde positif (FR+), 28 patients ayant une oligoarthritis étendue, 13 patients ayant une forme systémique refroidie, 21 patients ayant une AJI liée aux enthésopathies et 20 patients ayant une AJI liée au psoriasis.

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 13 ans, il s'agissait majoritairement de patients sexe féminin (75,1 %). Les patients avaient reçu pour 96 % d'entre eux un traitement antérieur dont des csDMARDs pour 91,6 % d'entre eux, des bDMARDs pour 37,8 % d'entre eux ou des corticoïdes pour 49,3 % d'entre eux. Lors de la phase de traitement en double aveugle, 65,9 % (n = 58) des patients du groupe tofacitinib et 68,2 % (n = 58) des patients du groupe placebo ont reçu également du méthotrexate.

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

A la semaine 44, le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée de la maladie (critère de jugement principal) a été inférieur dans le groupe tofacitinib (29,17 %) par rapport au groupe placebo (52,86 %) avec une différence de 23,69 % statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (IC_{95%} = [-39,41 ; -7,97] ; p = 0,0031).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha due à la multiplicité des analyses ont montré la supériorité du groupe tofacitinib versus placebo, à savoir :

1. **Le pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 50** à la semaine 44 avec 66,77 % dans le groupe tofacitinib et 47,14 % dans le groupe placebo soit une différence entre les deux groupes statistiquement significative de 19,52 % (IC_{95%} [3,55 ; 35,50] ; p = 0,0166).
2. **Le pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 30** à la semaine 44 avec 70,83 % dans le groupe tofacitinib et 47,14 % dans le groupe placebo soit une différence entre les deux groupes statistiquement significative de 23,69 % (IC_{95%} [7,97 ; 39,41] ; p = 0,0031).
3. **Le pourcentage de patients ayant une réponse AJI ACR 70** à la semaine 44 avec 54,17 % dans le groupe tofacitinib et 37,14 % dans le groupe placebo soit une différence entre les deux groupes statistiquement significative de 17,02 % (IC_{95%} [0,88 ; 33,17] ; p = 0,0387)
4. **Evolution du critère CHAQ-DI** à la semaine 44 par rapport à l'inclusion dans la phase de double aveugle (critère de qualité de vie) avec une différence entre les deux groupes statistiquement significative de -0,12 (IC_{95%} [-0,22 ; -0,01] ; p = 0,0292)

► Tolérance

Les données de tolérances sont issues de l'étude A3921104 et de l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension en ouvert A3921145.

Sur les 223 patients inclus, 160 patients (71,7 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) dont 15 patients qui ont rapportés un EI sévère et 9 patients un EI grave.

Les EI les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes pour 16,1 % des patients, les troubles musculosquelettiques pour 24,2 % des patients (AJI, arthralgie), les troubles gastro-intestinaux pour 17,0 % des patients (vomissement, douleurs abdominales) et des troubles généraux pour 14,3 % des patients (progression de la maladie et fièvre)

Les EI sévères et ayant menés à la sortie de l'étude ont concerné les infections et les troubles musculosquelettiques.

Concernant les EI d'intérêt, il y a eu 6 patients avec une infection sérieuse, 3 patients avec zona, 2 patients avec une augmentation modérée des enzymes du foie, et un patienta avec une uvéite.

A noter qu'au cours de ces études cliniques, il n'y a pas eu de perforation gastro-intestinale, de tumeurs malignes d'infections opportunistes, d'événements thromboembolique, d'événements cardiovasculaires majeurs, de tuberculose, de syndrome d'activation du macrophage, ni de décès.

Le profil de tolérance est similaire dans la population AJI pédiatrique à celui de l'adulte sans nouveaux signaux de tolérances particuliers identifiés.

► Discussion

Au total, compte tenu :

- De la démonstration de la supériorité statistiquement significative d'une poursuite de traitement par tofacitinib versus un switch vers le placebo dans l'étude A3921104 chez 142 patients atteints d'AJI d'évolution polyarticulaire (AJIp FR+, FR-, AJI oligoarticulaire et AJI systémique refroidie) répondeurs AJIACR30 à l'issue de la phase de rodage en termes de :
 - pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée à la semaine 44, critère de jugement principal cliniquement pertinent,
 - pourcentage de patients ayant eu une réponse AJI ACR 30, 50 et 70 à la semaine 44, critères cliniquement pertinents.
 - de qualité de vie sur l'évolution du score CHAQ-DI à la semaine 44 par rapport à l'inclusion.
- Des données de tolérances, similaires à celles connues chez l'adultes, marquées principalement par des infections sévères mais de l'absence dans les études A3921104 et A3921145 d'effets indésirables cardiovasculaires, de pneumopathies interstitielles, de perforations digestives et de néoplasies rencontrés chez l'adultes,
- de la transposabilité non assurée des résultats de l'étude A3921104 à la pratique compte tenue :
 - De l'absence de patients français et du faible nombre de patients européens (n = 6) ;
 - Du faible pourcentage de patients ayant précédemment reçu un bDMARD (37,8 %) ; des différences entre les schémas posologiques évalués dans l'étude, et la posologie validée par l'AMM,
 - Des différences entre la population incluse dans l'analyse principale et la population validée par l'AMM avec :
 - L'exclusion de l'AMM des patients atteints d'AJI systémique refroidie en raison de faible nombre de patients inclus dans l'étude, bien que cohérent avec l'incidence constatée en vie réelle, et des résultats des analyses en sous-groupe, qui bien qu'exploratoires, suggèrent l'absence de différence entre les groupes sur le critère de jugement principal ;
 - L'inclusion dans l'AMM des patients atteint de formes psoriasique, chez qui le besoin médical est particulièrement important, sur la base d'une analyse en sous-groupe exploratoire, sans contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, et non prévue au protocole (analyse post-hoc demandée par l'EMA) ;
- du design de l'étude intégrant une phase de rodage en ouvert puis la randomisation dans la phase de traitement en double aveugle versus placebo uniquement des patients répondeurs, induisant une surestimation de l'effet et ne permettant pas de confirmer la supériorité de l'initiation d'un traitement par tofacitinib versus placebo ni de déterminer avec exactitude la quantité d'effet ;
- Et de l'absence de :
 - comparaison à un comparateur actif, comme les anti-TNF, alors qu'elle était possible.

- données avec contrôle de l'inflation du risque alpha sur la réduction de l'activité de la maladie (score JADAS) et de données sur l'efficacité structurale ;
- données de tolérance à long-terme dans cette population nécessaires pour écarter les signaux de tolérances rencontrés chez l'adultes.

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XELJANZ (tofacitinib) sur la morbidité ou sur la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles chez les patients de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Néanmoins, en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments, XELJANZ (tofacitinib) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08 PROGRAMME D'ETUDES

08.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date finale de collecte de données
NCT01500551 (Etude A3921145)	Etude de tolérance à long terme du tofacitinib chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique.	2025

Le laboratoire s'est également engagé dans le cadre de l'AMM (étude PASS¹⁶) européens, pour collecter au sein de registres européens des données de sécurité supplémentaires dans le cadre de la pratique clinique concernant l'utilisation du tofacitinib chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique juvénile.

Ces quatre registres européens sont les suivants :

- deux en Allemagne (le registre German Biologics in Pediatric Rheumatology ou BiKeR et le registre Juvenile Arthritis Methotrexate/Biologics long-term Observation ou registre JuMBO),
- un en Suède (le registre clinique suédois de l'AJI) et
- un au Royaume-Uni (le registre biologique de l'AJI).

08.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Date finale de collecte de données
NCT03000439 (Etude A3921165)	Etude d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique du tofacitinib dans l'AJI systémique chez les enfants et adolescents	2024

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

¹⁶ Post Authorization Safety Study

L'arthrite juvénile polyarticulaire avec ou sans facteur rhumatoïde

Les biothérapies disposant d'une AMM dans l'AJIp après échec de csDMARDs sont les suivantes :

- deux anti-TNF, sous forme IV:
 - o ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires BENEPALI et ERELZI
 - o HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires IMRALDI, AMGEVITA et HYRIMOZ.
- un anti-IL 6 : ROACTEMRA (tocilizumab), forme SC et IV.
- un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T, ORENCIA (abatacept) forme IV et SC.

A noter que SIMPONI (golimumab) dispose également d'une AMM, mais n'est pas pris en charge en France dans cette indication.

L'arthrite juvénile oligoarticulaire

Deux biothérapies disposent d'une AMM dans la forme étendue de l'oligoarthrite juvénile à partir de l'âge de 2 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate : ENBREL (étanercept), anti-TNF et ROACTEMRA (tocilizumab), anti-IL-6.

L'arthrite psoriasique juvénile

ENBREL (étanercept) est la seule biothérapie disposant d'une AMM dans cette indication en échec d'un csDMARD à partir de l'âge de 12 ans

Place de XELJANZ (tofacitinib) dans la stratégie thérapeutique :

XELJANZ (tofacitinib), anti JAK 1 et 3, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et du RP chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

Néanmoins, compte tenu de l'absence de données comparatives directe versus biothérapie (notamment anti-TNF), alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important de cette classe de médicament, la Commission considère que la place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins une biothérapie, notamment anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une affection chronique grave et invalidante.
- ▮ La spécialité XELJANZ (tofacitinib) est un médicament à visée symptomatique.
- ▮ Compte tenu :
 - De la supériorité d'une poursuite de traitement par tofacitinib par rapport à l'arrêt du tofacitinib (groupe placebo), démontrée dans l'étude A3921104 chez des patients déjà en réponse AJI ACR30 après une phase de rodage de 18 semaine par tofacitinib en termes de poussée de la maladie (critère de jugement principal), ainsi que sur les réponses AJI ACR 30, 50 et 70, et la qualité de vie avec la réponse CHAQ-DI (critères de jugement hiérarchisé).

- de l'absence de comparaison directe à un traitement actif, notamment un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable ;
 - d'un profil de tolérance conforme au profil connu chez l'adulte
- le rapport efficacité/effets indésirables de XELJANZ (tofacitinib) est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité avec un recul d'utilisation plus important (Cf. rubrique 05 du présent avis)

► la Commission considère que la place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins une biothérapie, notamment anti-TNF (soit en 3ème ligne et plus) (cf. rubrique 09 du présent avis)

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son caractère invalidant dans ses formes graves, et de sa faible prévalence, du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles faute de données comparatives directes *versus* ces médicaments, notamment les anti-TNF, mais de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient,
- XELJANZ (tofacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XELJANZ (tofacitinib) est important dans la nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives directes *versus* les autres médicaments biologiques disponibles, la Commission de la transparence considère que XELJANZ (tofacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques polyarticulaires (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.

010.3 Population cible

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

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

- Selon les données de l'INSEE au 1er janvier 2021, la population pédiatrique âgée de 2 à 17 ans représente 13 063 000 d'enfants¹⁷.
- La prévalence de l'AJI (toutes formes confondues) en France est estimée à environ 1 à 5/10 000 enfants¹⁸ soit entre 1306 et 6531 patients âgés de 2 à 17 ans.

La répartition selon la forme d'AJI est estimée :

- Pour la forme polyarticulaire FR+ à 10 % selon ORPHANET et environ 2 à 7 % selon le PNDS de 2017.
- Pour la forme polyarticulaire FR- à environ 15 à 20 % selon ORPHANET et 11 à 28 % des AJI selon le PNDS de 2017.
- Pour la forme oligoarticulaire : à environ 30 à 60 % selon ORPHANET et 27-56 % des AJI selon le PNDS de 2017. La répartition précise en fonction du sous-groupe (d'oligoarthrite persistante ou étendue) n'est toutefois pas connue.
- Pour la forme associée au psoriasis : à environ 10% selon ORPHANET et 2-11 % des AJI selon le PNDS de 2017.

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

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

Ainsi la population cible de XELJANZ (tofacitinib) est estimée entre 94 et 470 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement sous forme de solution buvable est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Le conditionnement sous forme de comprimé par boîte de 56 n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.

► Demandes de données

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

► Recommandations particulières

En raison du risque infectieux engendré par ce traitement, la Commission recommande que les patients aient leurs vaccinations à jour avant la mise sous traitement, dont la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) lorsque celle-ci est recommandée.

¹⁷ Données INSEE de 2021

¹⁸ Données ORPHANET consultée en janvier 2022

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19/10/2021 Date d'examen : 06/04/2022 Date d'adoption : 20/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AJIados)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>XELJANZ 5 mg, comprimés</u> Boite de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 11) <u>XELJANZ 1 mg/ml, solution buvable en flacon</u> 1 flacon 240 ml de solution (CIP : 34009 302 381 27)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/03/2017 Date extension d'indication (rhumatisme psoriasique) : 25/06/2018 Date extension d'indication (rectocolite hémorragique) : 26/07/2018 Date AMM du complément de gamme (solution buvable en flacon) : 18/08/2021 Date extension d'indication (AJIp) : 30/09/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie, en hépato-gastro-entérologie en médecine interne ou en pédiatrie Médicament d'exception Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR)
Code ATC	L04AA29

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

- Annexe 1 : Forest plot des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal à savoir le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée à la semaine 44 (population DBJAS ; analyse du 16/05/2019 ; étude A3921104)

