

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tofacitinib

XELJANZ 5 et 11 mg,

comprimés pelliculés et comprimés à libération prolongée

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

- Spondylarthrite ankylosante
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le :

« Traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate à un traitement conventionnel »

Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans l'indication de l'AMM
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du bénéfice clinique démontré versus placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 20 et 40, d'activité de la maladie, de capacités fonctionnelles et de qualité de vie sur 270 patients à la semaine 16 et du maintien de l'effet suggéré à la semaine 48 sur le critère ASAS 20 ; – de l'absence de donnée sur l'efficacité structurale, critère cliniquement pertinent dans cette indication ; – de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF ou anti-IL17 alors que la comparaison était réalisable, – de l'absence de donnée robuste chez les patients en échec d'un traitement biologique (soit en 3ème ligne et plus), – et des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	XELJANZ (tofacitinib), est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un

traitement conventionnel (AINS). Il s'agit d'un **traitement de 3e ligne et plus** après échec des anti-TNF et/ou anti-IL17A.

La Commission souligne que le choix de prescrire XELJANZ (tofacitinib) doit prendre en compte :

- les incertitudes en termes d'efficacité liées à l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF et aux anti-IL17 en 2e ligne et plus (patients naïfs de bDMARD) ;
- et l'incertitude en terme d'efficacité chez les patients en 3e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), compte tenu de l'inclusion de seulement 23 % (n = 62/269) des patients dans l'étude ayant reçu un traitement antérieur par anti-TNF ;
- le moindre recul en termes de tolérance par rapport aux alternatives disponibles ;
- les modalités d'administration et les préférences du patient (voie orale versus sous-cutanée ou intraveineuse).

Ainsi, la Commission recommande que :

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

Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Ils doivent également être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thromboembolies veineuses. Le tofacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse.

Population cible	La population cible est estimée à 3 475 patients
Recommandations particulières	Sans objet
Demande de données complémentaires	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents	6
2.4 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1 Place dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Service Médical Rendu	14
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.4 Population cible	16
5.5 Autres Recommandations de la Commission	16

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

1. Contexte

Demande	Extension d'indication
Demandeur	PFIZER SAS (Laboratoire exploitant)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (ATC) Présentations concernées	tofacitinib (L04AA29) XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) aluminium PVC de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 300 881 1 1) XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) aluminium PVC-Aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 301 998 9 3)
AMM	– Date initiale (procédure centralisée) : 22/03/2017 – Extension d'indication dans la SA (procédure centralisée) : 15/09/2021 (5 mg) et 19/05/2022 (11 mg). Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	– Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière – Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne ou pédiatrie. – Médicament d'exception
Indication de l'AMM concernée	« XELJANZ (tofacitinib) est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. »
Posologie	– Pour la formulation à 5 mg : La dose recommandée de tofacitinib est de 5 mg administrée deux fois par jour – Pour la formulation à 11 mg : La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des Janus Kinases (JAK) 1 et 3. Il s'agit du 2 ^{ème} anti-JAK évalué par la Commission dans cette indication après RINVOQ (upadacitinib).
Information au niveau international	– Aux Etats-Unis : XELJANZ a l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF – En Europe : il est pris en charge en Allemagne et aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM.
Rappel autres indications AMM	Pour rappel, XELJANZ (tofacitinib) est également indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique et l'arthrite juvénile idiopathique (cf. RCP). La CT a déjà évalué XELJANZ (tofacitinib) pour chacune de ces indications.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de validation administrative** : 16 février 2022. – Date d'examen et d'adoption : 14 décembre 2022. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie ciblée

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique

La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie. La SpAax-nr peut évoluer vers une SA.

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

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

Épidémiologie

Selon les données d'une étude, la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans a été estimée à 0,3 %¹. Selon les données de l'étude Rudwaleit (2012)², parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA-nr et 40 % des SA.

2.2 Prise en charge actuelle

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2022³.

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

Le traitement médicamenteux de 1ère ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales.

Les traitements de fond (*Disease modifying Anti-Rheumatic Drug* - DMARD) sont classés en 3 catégories :

- Les traitements de fonds conventionnels synthétiques (csDMARD) comme le méthotrexate, le léflunomide et le sulfasalazine ;

¹ Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 64, 1431–1435 (2005).

² Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):777-83

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

- Les traitements de fond biologiques (bDMARD) comme les anti-TNF et les anti-interleukines ;
- Les traitements de fond synthétiques ciblés (tsDMARD) comme les anti-JAK ;

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

En 2^{ème} ligne, les bDMARD et tsDMARD doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax. Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A ou un inhibiteur de JAK sont des alternatives jugées bénéfiques.

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

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des CCP médicamenteux ayant l'AMM

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-TNF				
ENBREL (etanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel	25/02/2004 (Inscription)	Important	ASMR II par rapport la prise en charge conventionnelle
REMICADE (infliximab 100 mg IV) <i>MSD France</i> et ses biosimilaires	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel	01/09/2004 (Inscription)	Important	Partage l'ASMR d'Enbrel (ASMR II) dans la prise en charge
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> et ses biosimilaires	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel	18/10/2006 (Inscription)	Important	Partage l'ASMR II des autres anti-TNF (etanercept et infliximab) dans la prise en charge
CIMZIA (certolizumab pé-gol) <i>UCB Pharma</i>	Traitement de la spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	09/07/2014 (Extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à Humira

SIMPONI (golimumab) MSD France	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel	01/02/2012 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF
REMSIMA SC (infliximab 120mg) Celltrion healthcare	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel	07/10/2020 (Extension d'indication)	Modéré	ASMR V par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse

Inhibiteurs d'interleukines

COSENTYX (sécukinumab) Novartis	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel »	22/06/2016 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux anti-TNF.
TALTZ (ixekizumab) Lilly France	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel »	16/09/2020 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux anti-TNF, au même titre que Cosentyx

Inhibiteur de JAK

RINVOQ (upadacitinib) AbbVie	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel »	05/05/2021 (Extension d'indication)	Faible	ASMR V dans la stratégie de prise en charge
---	---	--	--------	---

Tous ces traitements sont actuellement pris en charge en France.

A noter qu'en raison de développement concomitant (1^{er} patient inclus : 7 juin 2018), il n'est pas attendu de comparaison avec l'upadacitinib, l'ixékizumab, et l'infliximab sous-cutané.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements cités dans le tableau.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.4 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert dans la spondylarthrite ankylosante en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel (à savoir les AINS) par les alternatives disponibles : les anti-TNF, les anti-IL 17 (sécukinumab et ixékizumab) et l'upadacitinib. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments compte tenu des phénomènes d'échappements, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux médicaments actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de XELJANZ (tofacitinib) repose principalement sur les données d'une étude clinique de phase III (l'étude A3921120⁴/ NCT03502616), de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal était de démontrer, chez des adultes atteints spondylarthrite ankylosante active en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne (réponse inadéquate ou une intolérance à au moins 2 AINS et/ou aux anti-TNF) la supériorité du tofacitinib par rapport au placebo après 16 semaines de traitement, en termes de pourcentage de répondeur ASAS 20⁵.

L'étude A3921120 est composée de deux phases : une phase en double aveugle pendant 16 semaines où deux groupes de patients ont reçu le tofacitinib ou le placebo, suivi d'une phase en ouvert de 32 semaines où tous les patients ont reçu du tofacitinib.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir le tofacitinib 5 mg par voie orale deux fois par jours (posologie de l'AMM) ou un placebo administré par voie orale deux fois par jour. La randomisation a été stratifiée selon le statut naïf ou non d'anti-TNF.

Les patients pouvaient recevoir concomitamment dans l'étude des csDMARD (méthotrexate et sulfasalazine) ainsi que des corticoïdes oraux et topiques.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs au score ASAS 20 à la semaine 16.

⁴ Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:1004–1013

⁵ ASAS (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*) : La réponse ASAS20 est définie comme une amélioration relative $\geq 20\%$ et une augmentation absolue ≥ 10 mm (sur une échelle EVA de 100 mm) dans au moins 3 des 4 domaines principaux, sans dégradation $\geq 20\%$ ou d'une unité du domaine restant. La réponse ASAS40 est définie comme une amélioration $\geq 40\%$ et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation $\geq 20\%$ et ≥ 1 unité (sur 10) sur le 4^{ème} domaine restant.

Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- Activité de la maladie : EVA évaluée par le patient
- douleur rachidienne/axiale : EVA évaluée par le patient
- état fonctionnel du patient, via le BASFI
- l'inflammation (moyenne des deux dernières questions du BASDAI sur l'intensité et la durée des douleurs matinales).

Les critères de jugement secondaires suivants ont été évalués avec gestion du risque alpha à la semaine 16 : ASAS 40, ASDAS(CRP)⁶, variation de l'hsCRP⁷, variation de l'ASQoL⁸, variation du SF-36 PCS⁹, variation du BASMI¹⁰ et variation du FACIT-F¹¹.

Plusieurs autres critères de jugements secondaires ont été analysés, mais en l'absence de méthode de gestion du risque alpha, ils sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans le présent avis.

Population de l'étude

Un total de 270 patients a été randomisé avec : 134 patients dans le groupe tofacitinib et 136 dans le groupe placebo. Les sorties d'étude concernaient de 5,2 % (n = 7) des patients dans le groupe tofacitinib et 5,9 % (n = 8) des patients dans le groupe placebo, la raison principale étant l'arrêt à l'initiative du patient.

Les principales caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception de la proportion d'hommes qui était plus importante dans le groupe tofacitinib (87,2 %) que dans le groupe placebo (79,4 %). L'âge médian était de 40 ans, et seulement 6 patients du groupe tofacitinib avaient plus de 65 ans.

La majorité des patients (66,5 %) avaient une maladie très active selon le score ASDAS avec un pourcentage plus important dans le groupe placebo (70,6 %) que dans le groupe tofacitinib (62,4 %).

Ils étaient naïfs d'anti-TNF pour 77 % d'entre eux (2^{ème} ligne). Concernant les 23 % (n = 62/269) des patients ayant reçu précédemment un anti-TNF, 2 n'avaient pas eu une réponse inadéquate ou une intolérance. Environ 7 % et 21 % des patients ont utilisé de façon concomitante respectivement du méthotrexate ou de la sulfasalazine, de l'inclusion à la semaine 16.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 16, le pourcentage de patients répondeurs ASAS 20 a été supérieur dans le groupe tofacitinib (n = 75/133 ; 56,4 %) par rapport au groupe placebo (n = 40/136 ; 29,4 %) soit une différence de 27,1% (IC_{95%} = [15,89, 38,28] ; p < 0,001). Cette différence est supérieure à l'hypothèse utilisée pour le calcul d'échantillon qui était de 20 %.

⁶ ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) : Score composite évaluant l'activité de la SpAax sur :

- la douleur dorsale (question 2 du BASDAI cotée de 0 à 10),
- l'évaluation globale de la maladie par le patient (question 1 du ASAS cotée de 0 à 10),
- la douleur/gonflement des articulations périphériques (question 3 du BASDAI cotée de 0 à 10),
- la durée des raideurs matinales (question 6 du BASDAI cotée de 0 à 10) et la CRP (mg/L).

Le score est calculé par l'équation : ASDAS = (0,121 x douleur dorsale) + (0,110 x évaluation globale du patient) + (0,073 x douleur/gonflement des articulations périphériques) + (0,058 x durée des raideurs matinales en minutes) + (0,579 x Log népérien (CRP + 1)). Seuils d'activité définis : Score < 1,3 : maladie inactive (rémission), ≥ 1,3 : maladie à faible activité, ≥ 2,1 : maladie active, ≥ 3,5 : maladie très active. Changement cliniquement pertinent : variation ≥ 1,1 unités du score ASDAS. Changement majeur : variation ≥ 2,0 unités.

⁷ hsCRP (*High-sensitivity C-reactive protein*):

⁸ AsQoL (*Axial spondylarthritis Quality of Life score*) : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des spondylarthrites basé sur 18 items dichotomiques (oui/non) liés à l'impact de la douleur sur son sommeil, son humeur, sa motivation, ses activités quotidiennes, son indépendance, ses relations et sa vie sociale. Chaque item est noté : oui (1) ou non (0). L'ASQoL est calculé par la somme des 18 items et varie de 0 (bonne qualité de vie) à 18 (très mauvaise qualité de vie)

⁹ SF36 PCS (*Short Form 36 Physical Component Score*) : questionnaire d'auto-évaluation de la qualité de vie liée à la santé composé de 36 items mesurant différents domaines : fonctionnement physique, rôle-physique, douleur corporelle, santé générale, vitalité, fonctionnement social, rôle-émotionnel et santé mentale. Deux scores de composantes sont dérivés des huit sous-échelles : un score de composante de santé physique et un score de composante de santé mentale.

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

¹¹ FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) : score en 40 points qui évalue la fatigue autodéclarée et son impact sur les activités et les fonctions quotidiennes.

Les résultats des analyses en sous-groupe ont suggéré l'efficacité du tofacitinib chez les patients naïfs de bDMARD (2ème ligne) et chez les patients avec une réponse inadéquate aux anti-TNF (3ème ligne). Cependant la taille de la réponse observée était plus importante chez les patients naïfs d'anti-TNF.

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

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

A la semaine 16, le tofacitinib a été statistiquement supérieur au placebo sur tous les critères de jugements secondaires avec gestion du risque alpha dont la qualité de vie spécifique aux spondylarthrites (AsQoL) et non spécifique (SF36 et FACIT-F). Les résultats sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude A3921120

Critère de jugement	Tofacitinib 5 mg (N=133)	Placebo (N=136)
Critère n°1 : Pourcentage de répondeurs ASAS 40		
n, % répondeurs	54 (40,6)	17 (12,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	28,17 [18,26 ; 38,09] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation du score ASDAS(CRP) par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ET)	-1,46 (0,077)	- 0,37 (0,077)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-1,08 [-1,28 ; -0,89] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : Variation de l'hsCRP par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ET)	-1,05 (0,096)	-0,09 (0,096)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	- 0,96 [-1,20 ; -0,72] ; p < 0,0001	
Critère n°4 : Variation du score ASQoL par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ET)	-4,03 (0,404)	-2,01 (0,405)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	- 2,02 [-3,03 ; -1,01] ; p < 0,0001	
Critère n°5 : Variation du score SF36-PCS par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ET)	6,69 (0,588)	3,14 (0,590)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	3,55 [2,09 ; 5,02] ; p < 0,0001	
Critère n°6 : Variation du score BASMI par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ET)	-0,63 (0,060)	-0,11 (0,060)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	-0,52 [-0,67 ; -0,37] ; p < 0,0001	
Critère n°7 : Variation du score FACIT-F par rapport à l'inclusion		
Moyenne (ET)	6,54 (0,795)	3,12 (0,794)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	3,43 [1,44 ; 5,42] ; p = 0,0008	

3.3 Profil de tolérance

Le tofacitinib est commercialisé depuis 2012 et est autorisé dans 102 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée est d'environ 541 996 patients-années.

Tolérance dans la SA

Dans les études cliniques, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante est généralement similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La durée moyenne de traitement dans l'étude A3921120 a été de 323,3 jours pour le groupe tofacitinib et de 322,2 jours pour le groupe placebo. Concernant les EI d'intérêt, au cours des études cliniques contrôlées randomisées combinées de phase 2 et de phase 3 :

- aucun événement de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) n'a été observé chez les 420 patients (233 patient-années d'observation) recevant du tofacitinib jusqu'à 48 semaines.
- pendant la période contrôlée contre placebo allant jusqu'à 16 semaines, la fréquence des infections dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour (185 patients) a été de 27,6 % et la fréquence dans le groupe placebo (187 patients) a été de 23,0 %. Une infection grave (méningite aseptique) a été observée.

Tolérance du RCP

Pour rappel, les effets indésirables les plus fréquents selon le RCP sont les infections (pneumonie, grippe, zona, infection des voies urinaires, sinusite, bronchite, rhinopharyngite, pharyngite), les lymphopénie, les anémies, les céphalées, l'hypertension, la toux, les affections gastro-intestinales (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées, gastrite et dyspepsie), les éruptions cutanées, l'arthralgie, les œdèmes périphériques et l'augmentation des créatines phosphokinases sanguines.

Réévaluation par le PRAC

Risques sérieux d'effets indésirables : cardiovasculaires, cancer, thrombo-embolie veineuse, surmortalité chez certains patients

Suite aux résultats de tolérance des études de surveillance ORAL post-commercialisation du tofacitinib et de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 pour le baricitinib, une réévaluation des anti-JAK dont XELJANZ (tofacitinib) par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC¹² - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a été faite à la demande de l'EMA.

Le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires (octobre 2022) :

- la réévaluation « a confirmé que XELJANZ augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha » ;
- le PRAC conclue que « ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », dont la spondylarthrite axiale. Il recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer.
- Il suggère d'utiliser les inhibiteurs de JAK « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses et que « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »

¹² Il s'agit d'une demande de réévaluation faite par la Commission Européenne (CE dans le cadre d'une procédure d'arbitrage d'Article 20 initiée en date du 11/02/2022. Communiqué de presse de l'EMA du 28/10/2022.

A noter qu'une revue des mêmes risques a conduit la Food and Drug Administration (FDA) à restreindre en 2021 les indications de XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib).

Plan de gestion de risque

Le résumé des risques du PGR de XELJANZ (tofacitinib) (version 22.1 du 6 décembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Evénements thromboemboliques (EP, TVP) – Infections graves – Réactivation Herpes zoster – Cancer du poumon – Lymphome – Infarctus du Myocarde – Diminution des neutrophiles et neutropénie – Diminution du compte lymphocytaire, lymphopénie – Diminution de l'hémoglobine, anémie – Elévation des lipides, hyperlipidémie – Cancer de la peau non-mélanomateux – Elévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Tumeurs – Risque cardiovasculaire (IDM exclu) – Perforation gastro-intestinale – Pneumopathie interstitielle – Leuco-encéphalopathie multifocale progressive – Mortalité toutes causes – Immunodépression augmentée lors d'une utilisation conjointe avec des biologiques ou des immunosuppresseurs (dont agents lymphodépresseurs des lymphocytes B) – Augmentation du risque d'EI lors d'une administration du tofacitinib conjointement au MTX dans la polyarthrite rhumatoïde ou le rhumatisme psoriasique – Infection virale suivant une vaccination à vaccin vivant – Exposition au tofacitinib augmentée lors d'une administration conjointe d'un inhibiteur des cytochromes CYP3A4 et CYP2C19
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Effets sur la grossesse et le fœtus – Utilisation lors de l'allaitement – Impact sur l'efficacité de la vaccination et son utilisation en cas de vaccins vivants/atténués – Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère – Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère – Utilisation chez les patients souffrant d'une infection à VHB ou VHC – Utilisation chez les patients avec tumeurs – Profil de tolérance à long terme chez les patients atteints d'AJI polyarticulaire ou de rhumatisme psoriasique juvénile

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

A noter que le tofacitinib est le 2^{ème} traitement de la classe des anti-JAK dans la SA qui s'administrent par voie orale contrairement aux anti-TNF et anti-IL17 disponibles s'administrant par voie sous-cutanée et intraveineuse.

3.6 Programme d'études

Sans objet

4. Discussion

Au total, XELJANZ (tofacitinib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo à la semaine 16 dans une étude randomisée, en double aveugle (A3921120) réalisée chez 270 patients atteints de SA active en réponse inadéquate à au moins 2 AINS et/ou aux bDMARD (2^{ème} ou 3^{ème} ligne) :

- sur un critère de jugement principal (proportion de patients répondeurs ASAS 20) qui représente un objectif d'amélioration modeste, avec un maintien de l'effet suggéré à la semaine 48 ;
- sur la proportion de patients répondeurs à l'ASAS 40, critère de jugement secondaire cliniquement pertinent avec une taille d'effet cliniquement pertinente ;
- sur plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés d'intérêt mesurant l'activité de la maladie, (ASDAS(CRP)), l'inflammation (hsCRP) avec un effet cliniquement pertinent ainsi que sur la mobilité spinale (BASMI) avec un effet modeste ;
- et sur des critères de qualité de vie spécifiques aux spondylarthrites (ASQoL) avec une taille d'effet cliniquement pertinente et sur des critères non-spécifiques (FACIT-F et SF-36 PCS).

De plus, son administration se fait par voie orale comme l'upadacitinib contrairement aux anti-TNF et anti-IL17 disponibles s'administrant par voie sous-cutanée et voie intraveineuse.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère exploratoire des résultats d'efficacité à 48 semaines (ouvert, non comparative, statistiques descriptives) et donc l'incertitude sur le maintien de l'effet du traitement après 16 semaines ;
- le faible nombre de patients inclus dans l'étude au regard de l'incidence de cette pathologie ;
- la présence de seulement 23 % (n= 62/269) de patients ayant reçu antérieurement un traitement par anti-TNF antérieur, et l'absence de patients en échec ou intolérant à au moins une anti-IL17, ne permettant pas d'apprécier spécifiquement l'efficacité de ce traitement en 3^{ème} ligne ;
- l'absence de donnée comparative robuste versus des comparateur cliniquement pertinent (anti-TNF ou inhibiteur d'interleukines 17 A) recommandée par l'EMA¹³, alors qu'une comparaison directe était réalisable ;
- l'absence de donnée sur l'efficacité structurale, critère cliniquement pertinent dans cette indication¹³ ;
- le profil de tolérance marqué principalement par une des infections des voies aériennes supérieures et de la diarrhée sur un suivi de 48 semaines ;
- des incertitudes sur la tolérance à long terme, comparativement aux biothérapies disponibles, notamment sur le risque infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques et de survenue de tumeurs malignes secondaires ;
- l'absence de programme d'étude dans cette indication qui ne permettra pas de soulever les incertitudes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ainsi que les limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de XELJANZ (tofacitinib) sur la morbidité ou

¹³ EMA Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 12 October 2017 : <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-scientific-guideline>

sur la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec des AINS n'est à ce jour pas démontré en l'absence d'étude comparative par rapport aux alternatives disponibles (anti-TNF et anti-IL 17).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place dans la stratégie thérapeutique

XELJANZ (tofacitinib), est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un traitement conventionnel (AINS). Il s'agit d'un **traitement de 3e ligne et plus** après échec des anti-TNF et/ou anti-IL17A.

La Commission souligne que le choix de prescrire XELJANZ (tofacitinib) doit prendre en compte :

- les incertitudes en termes d'efficacité liées à l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF et aux anti-IL17 en 2^e ligne et plus (patients naïfs de bDMARD) ;
- et l'incertitude en terme d'efficacité chez les patients en 3e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), compte tenu de l'inclusion de seulement 23 % (n = 62/269) des patients dans l'étude ayant reçu un traitement antérieur par anti-TNF ;
- le moindre recul en termes de tolérance par rapport aux alternatives disponibles ;
- les modalités d'administration et les préférences du patient (voie orale versus sous-cutanée ou intraveineuse).

Ainsi, la Commission recommande que :

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

Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Ils doivent également être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thromboembolies veineuses. Le tofacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse.

5.2 Service Médical Rendu

- ➔ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ➔ Il s'agit d'un médicament de fond à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte-tenu de la quantité d'effet versus placebo, de l'absence de données sur l'efficacité structurale, des données limitées en 3^e ligne et du profil de tolérance préoccupant de la classe des anti-JAK.
- ➔ Existence d'alternative : Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentées notamment par les anti-TNF, les anti-IL 17 et un autre anti-JAK. (cf. paragraphe CCP).

- Il s'agit d'un traitement de 3^e ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou anti-IL17A. A noter que la Commission recommande qu'en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
- d'un besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF, les anti-IL17A et l'upadacitinib ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte-tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, en l'absence de donnée comparative robuste versus les comparateur cliniquement pertinent (anti-TNF ou inhibiteur d'interleukines 17 A) recommandée par l'EMA, alors qu'une comparaison directe était réalisable ;
 - des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF ;
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation et le parcours des soins,

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 faible dans l'extension d'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'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du bénéfice clinique démontré versus placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 20 et 40, d'activité de la maladie, de capacités fonctionnelles et de qualité de vie sur 270 patients à la semaine 16 et du maintien de l'effet suggéré à la semaine 48 sur le critère ASAS 20 ;
- de l'absence de donnée sur l'efficacité structurale, critère cliniquement pertinent dans cette indication ;
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF ou anti-IL17 alors que la comparaison était réalisable,
- de l'absence de donnée robuste chez les patients en échec d'un traitement biologique (soit en 3^eme ligne et plus),
- et des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,

la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.4 Population cible

La population cible de XELJANZ (tofacitinib) correspond aux patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel.

Une approche de la population cible de XELJANZ (tofacitinib) peut être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001¹. Cette étude a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % (IC_{95%} = [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1er janvier 2022 estimée à 53 405 857 selon l'INSEE, environ 160 217 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % (IC_{95%} [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1er janvier 2022, 101 471 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondyloarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondyloarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de SpAax (SA et SpA-nr) à 58 746 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit (2012)² ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA-nr et 40 % des SA. La population de patients atteinte de SA peut donc être estimée à 23 498 patients.

Selon les experts (avis de la CT de RINVOQ du 5 mai 2021), environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels dans la SA, soit une population cible estimée à 3 525 patients.

La population cible est estimée à 3 475 patients.

5.5 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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