

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2018

*Date d'examen par la Commission : 5 décembre 2018***tofacitinib****XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

| | |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC | L04AA29 (immunosuppresseur sélectif, anti-JAK) |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « 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 (DMARD¹) antérieur. » |

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Disease-modifying antirheumatic drug

| | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR | Modéré |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du tofacitinib 5 mg par rapport au placebo chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF ainsi que chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF, en termes de taux de réponse ACR20 et de variation du score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI, - de la faible pertinence clinique du co-critère de jugement principal ACR20, - de l'absence de démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire, critère de jugement pertinent dans cette maladie, - de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - du besoin médical partiellement couvert notamment par les anti-TNF qui ont démontré leur efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission de la transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>La stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.</p> |
| ISP | XELJANZ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du recul d'environ 15 ans pour les anti-TNF (AMM de l'étanercept datant de 2003), - de la démonstration d'une efficacité clinique sur l'atteinte périphérique et axiale et sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, ce qui n'est pas le cas pour XELJANZ, - l'absence de comparaison directe du tofacitinib aux anti-TNF, <p>la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.</p> <p>En l'absence de comparaison du tofacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, à savoir les anti-IL 17 (l'ixékizumab et le sécukinumab) et l'anti-IL 12 et 23, (l'ustékinumab), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.</p> |
| Recommandations | <p>La Commission réitère sa recommandation de donner à XELJANZ le statut de médicament d'exception.</p> <p>Sur la base du programme de développement fourni, la Commission souhaiterait être destinataire des résultats de l'extension ouverte OPAL BALANCE actuellement en cours (résultats attendus en 2020).</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM | AMM initiale 22/03/2017 dans la polyarthrite rhumatoïde (procédure centralisée) Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique : 25/06/2018 Extension d'indication dans la RCH : 26/07/2018 ² Dernier rectificatif d'AMM du 08/11/2018 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en hépato-gastro-entérologie. ATU nominatives dont une accordée dans le rhumatisme psoriasique. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR) Médicament d'exception |
| Classification ATC | L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA29 tofacitinib |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de XELJANZ dans une nouvelle indication, le rhumatisme psoriasique (RP).

Cette spécialité a pour principe actif le tofacitinib, un agent de synthèse chimique ciblé qui inhibe les Janus kinases (JAK 1 et JAK 3). Elle a déjà été évaluée par la Commission dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le 27 septembre 2017 (SMR important, ASMR V).

Il s'agit du 1^{er} anti-JAK examiné dans le RP qui a la particularité de s'administrer par voie orale. La posologie est la même que pour la PR : 5 mg par voie orale, deux fois par jour.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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 hémorragique²

« 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. »

Polyarthrite rhumatoïde

« Tofacitinib en association avec du 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).

Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté. »

² Cette extension d'indication fera l'objet d'un avis distinct

04 POSOLOGIE

Polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique

« Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles XELJANZ est indiqué.

Posologie

La dose recommandée est de **5 mg, administrée deux fois par jour**.

Ajustement posologique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le méthotrexate.

Interruption et arrêt du traitement

Le traitement par XELJANZ doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée.

L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³.

Tableau 1 : Faible numération absolue des lymphocytes

| Faible numération absolue des lymphocytes (NAL) | |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valeur biologique (cellules/mm ³) | Recommandation |
| NAL supérieure ou égale à 750 | Le traitement doit être maintenu. |
| NAL 500-750 | Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750. Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour ³ . Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié. |
| NAL inférieure à 500 | Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. |

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³.

Tableau 2 : Faible numération absolue des neutrophiles

| Faible numération absolue des neutrophiles (NAN) | |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valeur biologique (cellules/mm ³) | Recommandation |
| NAN supérieure à 1 000 | Le traitement doit être maintenu. |
| NAN 500 – 1000 | Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement doit être réduit ou interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000. Pour les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le traitement doit être réduit à tofacitinib 5 mg deux fois par jour ³ . Pour les patients recevant tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le traitement doit être interrompu. Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement |

³ applicable uniquement pour l'indication dans la RCH

| | |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | approprié. |
| NAN inférieure à 500 | Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. |

Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl.

Tableau 3 : Faible taux d'hémoglobine

| Faible taux d'hémoglobine | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Valeur biologique (g/dl) | Recommandation |
| Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl | Le traitement doit être maintenu. |
| Diminution supérieure à 2 g/dl ou taux inférieur à 8,0 g/dl (Confirmé par un nouveau test) | Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées. |

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance hépatique

Tableau 4 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique

| Insuffisance hépatique | Classification | Ajustement posologique |
|------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Légère | Classe A de Child-Pugh | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Modérée | Classe B de Child-Pugh | La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.2) ³ . |
| Sévère | Classe C de Child-Pugh | Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). |

Insuffisance rénale

Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

| Insuffisance rénale | Clairance de la créatinine | Ajustement posologique |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Légère | 50-80 ml/min | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Modérée | 30-49 ml/min | Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. |
| Sévère | < 30 ml/min | La dose doit être réduite à 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois par jour. La dose doit être réduite à 5 mg deux fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour ³ . Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse (voir rubrique 5.2). |

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de tofacitinib chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

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

- des manifestations articulaires propres aux spondylarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale ou des enthésites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanées : psoriasis cutané et/ou unguéal.

La prise en charge dépend du type d'atteinte (axiale et/ou périphérique) et débute souvent par un AINS (\pm infiltrations).

En cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, les traitements de fond conventionnels de synthèse (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés.

En cas d'échec, contre-indication ou intolérance à ceux-ci, les traitements de fond biologiques peuvent être envisagés.

Pour les formes axiales, les traitements de fond conventionnels ne sont pas indiqués car inefficaces. Les biomédicaments doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS.

Les biothérapies comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'éta nercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab,
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17- A, le sécukinumab et l'ixékizumab qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).

Actuellement, selon les recommandations de la SFR, « dans l'attente des résultats d'études face/face, le recul et l'expérience font envisager le plus souvent un anti-TNF en 1^{ère} ligne de biomédicament »⁴.

Pour rappel, lorsque les traitements biologiques ne sont pas envisagés, on dispose de l'aprémilast, traitement systémique appartenant à la classe des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (PDE4), administré par voie orale.

Depuis avril 2018, le tofacitinib, objet de cet avis, un agent de synthèse chimique ciblé qui inhibe les janus kinases 1 et 3, administré par voie orale, a obtenu une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).

Le besoin médical dans le traitement du RP est donc actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

⁴ Wendling et al. Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite.

⁵ Gossec et al. European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (cf. Tableau ci-dessous) sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir : « les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond ».

Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ actuellement disponibles dans le traitement du RP

Aucun de ces médicaments n'est de la même classe pharmacothérapeutique que XELJANZ.

| Spécialité DCI Laboratoire | Indication | Date de l'avis de la CT | SMR | ASMR (Libellé) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti-TNF | | | | |
| ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> | Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | 29/10/2003 | Important | ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif. |
| BENEPALI (étanercept) <i>Biogen</i> | | 02/03/2016 | | En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport à la biothérapie de référence ENBREL |
| ERELZI (étanercept) <i>Sandoz</i> | | 19/07/2017 | | |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> | HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles. | 02/11/2005 | Important | « HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ». |
| HYRIMOZ (adalimumab) <i>Sandoz</i> | | 05/09/2018 | | En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence HUMIRA (ASMR V) |
| AMGEVITA (adalimumab) <i>Amgen</i> | | 11/07/2018 | | |
| IMRALDI (adalimumab) <i>Biogen</i> | | 11/07/2018 | | |
| HULIO (adalimumab) <i>Mylan</i> | | 21/11/2018 | | |
| REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> | REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | 26/04/2006 | Important | « En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. » |
| INFLECTRA (infliximab) <i>Pfizer PFE France</i> | | 21/01/2015 | | En tant que médicament biosimilaire, cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V). |
| REMSIMA (infliximab) <i>Biogaran</i> | | 21/01/2015 | | |
| FLIXABI (infliximab) <i>Biogen</i> | | 29/06/2016 | | |
| ZESSLY (infliximab) <i>Sandoz</i> | | 05/12/2018 | | |
| SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i> | SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique. | 01/02/2012 | Important | « La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP. » |

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CIMZIA (certolizumab pégol) UCB Pharma SA</p> | <p>CIMZIA, en association au MTX (MTX), est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.</p> | <p>04/11/2015</p> | <p>Important</p> | <p>« La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). »</p> |
| Inhibiteur d'interleukines | | | | |
| <p>STELARA (ustékinumab) anti-IL 12 et 23 Janssen-Cilag</p> | <p>STELARA, <u>seul ou en association avec le MTX (MTX)</u>, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p> | <p>15/10/2014</p> | <p>Modéré</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.</p> |
| <p>COSENTYX (sécukinumab) anti-IL-17 Novartis Pharma</p> | <p>COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismeaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate</p> | <p>22/06/2016</p> | <p>Modéré</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond), - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et, - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.</p> |

| | | | | |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TALTZ (ixékizumab) <i>Lilly</i> | TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) | 04/04/2018 | Modéré | En l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. |
| Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 | | | | |
| OTEZLA (aprémilast) <i>Celgene</i> | OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. | 02/12/2015 | <u>Insuffisant</u> en monothérapie faible en association avec un DMARD lorsqu'un médicament biologique n'est pas envisagé | Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. |

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, traitement physique avec exercices supervisés notamment avec balnéothérapie.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Cette spécialité dispose d'une AMM en Europe, en Amérique du nord (décembre 2017) et en Russie dans le traitement du RP.

► Prise en charge

La spécialité XELJANZ est actuellement prise en charge dans le rhumatisme psoriasique dans l'indication de l'AMM dans les pays européens suivants : Bulgarie, Allemagne, Pays-Bas, Suède et Royaume-Uni.

Le rapport d'évaluation du NICE a été publié le 3 octobre 2018, la population définie est la suivante :

« Tofacitinib, with methotrexate, is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults, only if:

- it is used as described in NICE's technology appraisal guidance on etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis or
- the person has had a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor but their disease has not responded within the first 12 weeks or has stopped responding after 12 weeks or TNF-alpha inhibitors are contraindicated but would otherwise be considered. »

L'évaluation de l'IQWIG est en cours.

L'évaluation est aussi en cours dans les pays suivants : Finlande, Hongrie, Italie, Norvège et Espagne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Pour cette extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique actif, le laboratoire a fourni deux études cliniques d'efficacité et de tolérance de phase III, contrôlées versus placebo, randomisées en double aveugle :

- l'étude OPAL BROADEN⁶ d'une durée de 12 mois réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel (csDMARD) antérieur et naïfs d'anti-TNF,
- l'étude OPAL BEYOND⁷ d'une durée de 6 mois réalisée chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF.

Ces études font l'objet d'une étude d'extension, réalisée en ouvert à 3 ans, actuellement en cours.

Il convient de noter que l'étude OPAL BROADEN a comporté un groupe actif adalimumab, mais le protocole de l'étude n'a pas été conçu pour comparer le tofacitinib à l'adalimumab (comparaison non prise en compte dans le calcul de la puissance de l'étude, comparaison non incluse dans la méthode d'ajustement pour la gestion des tests multiples)⁸.

Deux schémas posologiques de tofacitinib ont été évalués dans ces 2 études, 5 mg ainsi que 10 mg deux fois par jour. Néanmoins, seul le tofacitinib 5 mg deux fois par jour a été validé par l'AMM dans le rhumatisme psoriasique.

⁶ Mease P. et al. « Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis ». NEJM 2017; 377 : 1537-50

⁷ Gladman D. et al. « Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors ». NEJM 2017; 377 : 1525-36

⁸ Méthodologie identique à celle de l'étude SPIRIT ayant évalué l'ixékizumab (TALTZ).

| Référence | Etude OPAL BROADEN Naïfs d'anti-TNF | Etude OPAL BEYOND Réponse inadéquate à un anti-TNF |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objectif principal | Démontrer la supériorité du tofacitinib par rapport au placebo dans le traitement du rhumatisme psoriasique | |
| Méthode | Etudes de Phase III de supériorité, randomisées, en double aveugle, comparatives <i>versus</i> placebo | |
| Durée | 20 janvier 2014 au 18 décembre 2015. 12 mois | 22 août 2013 au 4 avril 2016 6 mois |
| Effectif randomisé | 422 | 395 |
| Critères d'inclusion | - Age ≥ 18 ans, - RP diagnostiqué depuis au moins 6 mois et : - critères de classification CASPAR ⁹ . - au moins 3 articulations douloureuses, 3 articulations gonflées et un psoriasis en plaques. - réponse inadéquate à un csDMARD - naïfs d'anti-TNF . - traités de manière concomitante par un csDMARD¹⁰ à dose stable (méthotrexate-MTX, léflunomide-LEF, sulfasalazine-SSZ). | Age ≥ 18 ans, - RP diagnostiqué depuis au moins 6 mois et : - critères de classification CASPAR. - au moins 3 articulations douloureuses, 3 articulations gonflées et un psoriasis en plaques. - être en cours de traitement par un csDMARD à dose stable . - ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF |
| Parmi les critères de non inclusion | - pas de psoriasis en plaques - infection active - grossesse, allaitement | |
| Schémas thérapeutiques | Les patients ont été répartis selon un ratio de 2 : 2 : 2 : 1 : 1 en 5 groupes, pour recevoir pendant 12 mois : - Tofacitinib 5 mg deux fois par jour + placebo SC toutes les deux semaines. - Tofacitinib 10 mg deux fois par jour + placebo SC toutes les deux semaines pendant 12 mois. - Adalimumab 40 mg SC toutes les deux semaines + placebo deux fois par jour pendant 12 mois. - Placebo deux fois par jour + placebo SC toutes les deux semaines pendant 3 mois puis tofacitinib 5 mg deux fois par jour + placebo SC toutes les deux semaines pendant 9 mois. - Placebo deux fois par jour + placebo SC toutes les deux semaines pendant 3 mois puis tofacitinib 10 mg deux fois par jour + placebo SC toutes les deux semaines pendant 9 mois. | Les patients ont été répartis en 4 groupes, randomisation 2 : 2 : 1 : 1 pour recevoir pendant 6 mois : - Tofacitinib 5 mg deux fois par jour pendant 6 mois. - Tofacitinib 10 mg deux fois par jour pendant 6 mois. - Placebo jusqu'au troisième mois puis tofacitinib 5 mg jusqu'au sixième mois. - Placebo jusqu'au troisième mois puis tofacitinib 10 mg jusqu'au sixième mois. |
| Traitements associés | Tous les patients ont reçu un traitement concomitant par csDMARD au cours de l'étude : - MTX jusqu'à 20 mg/semaine - sulfasalazine jusqu'à 3 g/jour - léflunomide jusqu'à 20 mg/jour un traitement par AINS, corticoïdes pouvait être poursuivi à dose stable. | |
| Critère de jugement principal | Deux co-critères de jugement principaux évalués à 3 mois : - Taux de réponse ACR 20 ¹¹ . - Impact sur la capacité fonctionnelle mesuré par le HAQ-DI ¹² . | |
| Critères de jugement | Selon l'ordre hiérarchique prédéfini : 1. Score PASI 75 ¹³ . | |

⁹ Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

¹⁰ Traitement de fond conventionnel non biologique

¹¹ La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration ≥ 20% sur :

- le nombre d'articulations douloureuses (parmi 68) ET
- le nombre d'articulations gonflées (parmi 66) ET
- au moins 3 des 5 domaines suivants :
 - activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100),
 - activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100),
 - douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100),
 - score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI),
 - Protéine C réactive de haute sensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

¹² HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire- Disability Index. Le score HAQ-DI est compris entre 0 et 3; plus la valeur est élevée plus l'invalidité est importante. Une diminution > 0,25 est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente

| Référence | Etude OPAL BROADEN Naïfs d'anti-TNF | Etude OPAL BEYOND Réponse inadéquate à un anti-TNF |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| secondaires hiérarchisés | 2. Variation du score d'enthésite (LEI) 3. Variation du score de sévérité de la dactylite (<i>Dactylitis Severity Score-DSS</i>) ¹⁴ . 4. Qualité de vie : SF-36 ¹⁵ et FACIT-F ¹⁶ . Inclus dans une autre hiérarchie : Taux de réponse ACR 20, 50 et 70 | |
| Autres critères secondaires | - Variation moyenne du score mTSS ¹⁷ à 12 mois dans l'étude OPAL BROADEN. - EQ-5D et MDA (Minimal disease activity) pour l'étude OPAL BEYOND | |
| Calcul du nombre de patients nécessaire | Pour l'étude OPAL BROADEN, la détermination de la taille de l'échantillon et de la puissance a pris en compte les groupes randomisés, en considérant les groupes placebo comme un groupe combiné. Les hypothèses ont été les suivantes : - puissance de plus de 92% pour détecter une différence d'au moins 20% entre le tofacitinib et le placebo sur l'ACR 20 (effectif de 100 patients prévu), - puissance de 94% pour une différence de 0,3±0,6 sur l'HAQ-DI (effectif de 100 patients), - différence > 0,5 sur le score mTSS (100 patients nécessaires) Pour l'étude OPAL BEYOND, les hypothèses ont été les suivantes : - puissance de 97% pour détecter une différence d'au moins 20% entre le tofacitinib et le placebo sur l'ACR 20 (effectif de 130 patients prévu), - puissance de 98% pour une différence de de 0,3±0,6 sur l'HAQ-DI (effectif de 130 patients), | |
| Analyses statistiques ¹⁸ | Analyses en full analysis set = patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. <u>Gestion de l'inflation du risque α :</u> Analyse hiérarchique pour les comparaisons des 2 doses de tofacitinib versus placebo pour le critère de jugement principal et les critères secondaires hiérarchisés (alpha fixé à 5% en bilatéral). Le tofacitinib 10 mg versus placebo était testé en 1^{er} pour le critère ACR 20 puis le tofacitinib 5 mg versus placebo. Si le résultat était significatif, le tofacitinib 10 mg pour le critère HAQ-DI puis le tofacitinib 5 mg pour ce critère. L'approche séquentielle a aussi été utilisée pour certains critères secondaires; les analyses suivantes ne pouvaient être effectuées qu'en cas de résultat significatif sur l'analyse précédente. On note que pour l'étude BROADEN, les comparaisons de l'adalimumab au placebo et du tofacitinib à l'adalimumab n'étaient pas incluses dans la séquence hiérarchique prédéfinie. <u>Gestion des données manquantes :</u> <ul style="list-style-type: none"> des méthodes d'imputation des données manquantes ont été utilisées notamment pour l'ACR 20. pour la progression structurale, la méthode d'interpolation linéaire a été utilisée. pour certaines variables, aucune imputation n'a été réalisée notamment pour l'HAQ-DI. | |

tofa: tofacitinib

¹³ PASI : index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète. Dans cette étude, le score PASI 75 n'a été évalué que chez les patients présentant un score BSA > 3% et un PASI > 0 à l'inclusion.

¹⁴ Évalué sur les 20 doigts sur une échelle de 0–3; le score total varie de 0 à 60, plus le score est élevé plus l'atteinte est importante

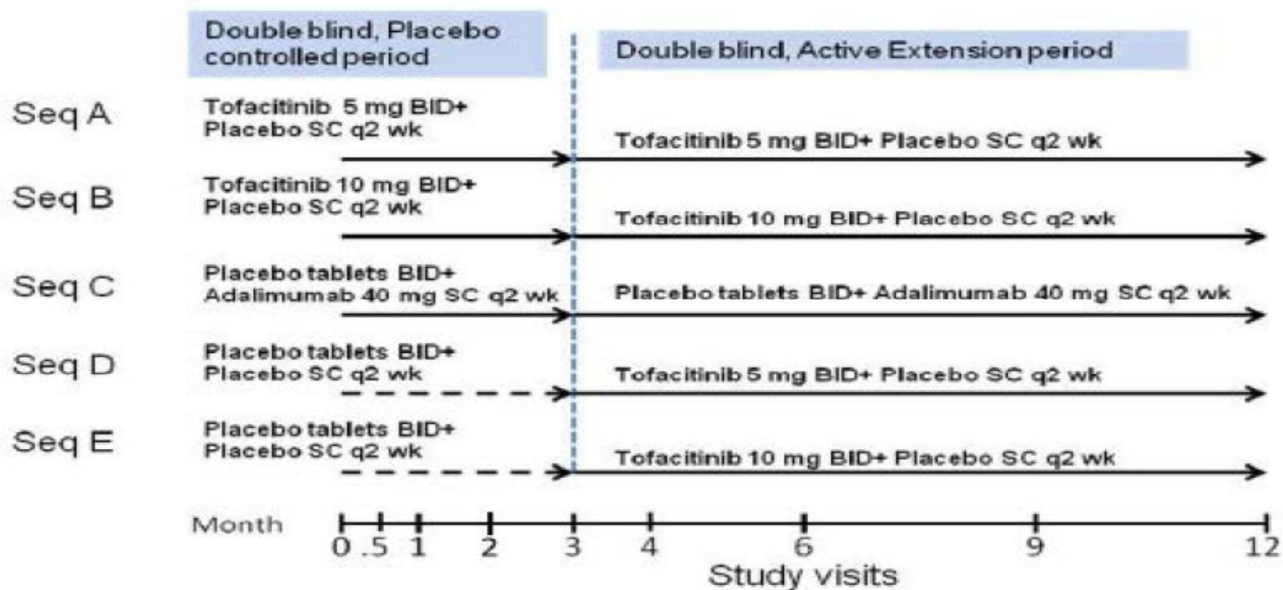
¹⁵ SF36 : score compris entre 0 et 100 qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale; plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. Une amélioration de 5 points ou plus du score SF36 est considérée comme une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente.

¹⁶ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Il s'agit d'un questionnaire de 13 items, le score total varie de 0 to 52, plus le score est élevé plus la fatigue est moindre.

¹⁷ vdH-S : score de Sharp modifié par van der Heijde, compris entre 0 et 528. Il évalue l'érosion articulaire au niveau des pieds et des mains ainsi que la présence d'un pincement articulaire. Plus le score est important, plus l'érosion articulaire est importante.

¹⁸ Source plan d'analyse statistique

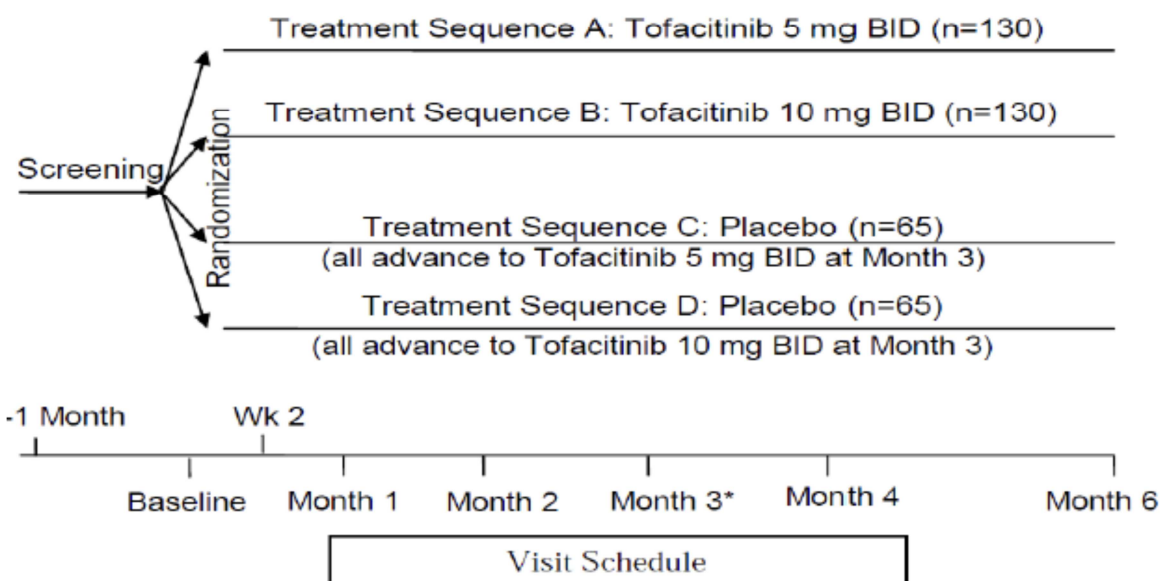
► Schéma de l'étude OPAL BROADEN



Source CSR

► Schéma de l'étude OPAL BEYOND

Figure 24 - Overview of study design



Abbreviations: BID = twice daily; n = number of subjects; Wk = week.

Source CSR

8.1.1 Résultats de l'étude OPAL BROADEN chez les patients naïfs d'anti-TNF

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 611 patients présélectionnés, 422 ont été randomisés dont :

- 107 dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour (posologie AMM),
- 104 dans le groupe tofacitinib 10 mg, deux fois par jour (posologie hors AMM),
- 106 dans le groupe adalimumab Q2W,
- 52 dans le groupe placebo (puis traitement par tofacitinib 5 mg) et,
- 53 dans le groupe placebo (puis traitement par tofacitinib 10 mg).

Parmi ces patients, 373/422 soit 88% ont terminé l'étude.

Caractéristiques des patients :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 47,9 ans, majoritairement des femmes (53%).

Leur rhumatisme psoriasique avait été diagnostiqué depuis en moyenne 6,09 ans. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 19,6 et d'articulations gonflées de 11,5. La proportion de patients ayant un psoriasis affectant au moins 3% de leur surface corporelle était de 74%, le score PASI médian était de 7.

La proportion de patients ayant des enthésites était de 66%, des dactylites de 56%. Tous les patients de l'étude (100%) avaient déjà été traités par un csDMARD (MTX pour 92,7% des patients). A noter que 2,8% (12 patients) des patients avaient été traités par un bDMARD. L'antécédent de traitement par anti-TNF n'était pas autorisé, cependant un patient du groupe placebo avait été prétraité par anti-TNF. Au cours de l'étude, tous les patients devaient recevoir 1 csDMARD de façon concomitante : 83,9% des patients ont reçu du MTX à la posologie moyenne de 16 mg/semaine, 9,5% des patients de la sulfasalazine et 5,7% des patients du léflunomide.

► Critères de jugement principaux

Le tofacitinib à la posologie de 5 mg deux fois par jour (posologie AMM) et 10 mg deux fois par jour (posologie hors AMM) a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux : le taux de réponse ACR 20 et la variation de l'HAQ-DI à 3 mois (voir tableau 2).

Tableau 2. Pourcentage de répondeurs ACR 20 et variation HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion – OPAL BROADEN

| | Placebo combiné N = 105 | Tofa 5 mg N = 107 Posologie AMM | Tofa 10 mg N = 104 | Ada 40 mg Q2W N = 106 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Réponse ACR 20 à 3 mois (FAS, NRI) | | | | |
| n (%) | 35 (33%) | 54 (50%) | 63 (61%) | 55 (52%) |
| Différence vs placebo (IC95%) | | 17% [4 ; 30] | 27% [14 ; 40] | 18,5% [5 ; 32] |
| p vs placebo | | =0,01 | < 0,0001 | = 0,0055 |
| Variation du score HAQ-DI entre l'inclusion et 3 mois (FAS, sans imputation) | | | | |
| N avec des données | 102 | 103 | 103 | 101 |
| Variation du score | -0,18±0,05 | -0,35±0,05 | -0,40±0,05 | -0,38±0,05 |
| p vs placebo | | 0,0062 | 0,0004 | 0,0012 |

FAS : full analysis set, NRI : non-responders imputation, vs : versus, tofa : tofacitinib

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Ces critères ont été évalués selon une analyse séquentielle hiérarchique préétablie. Ainsi, l'analyse sur le critère suivant ne devait être réalisée que lorsque l'analyse sur le critère précédent avait été concluante. En cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste, les critères suivants ne devaient pas être testés.

Le tofacitinib à la posologie de 5 mg deux fois/j (posologie AMM) et 10 mg deux fois/j (posologie hors AMM) a été supérieur au placebo sur le score évaluant le psoriasis le PASI 75 (évalué uniquement chez les patients ayant un score BSA > 3% et un PASI>0 à l'inclusion).

La supériorité du tofacitinib 10 mg par rapport au placebo a été démontrée sur le score évaluant les enthésites mais aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la posologie validée par l'AMM de 5 mg et le placebo.

Compte tenu de ce résultat non significatif, aucune conclusion sur l'efficacité du tofacitinib sur les critères suivants de la séquence hiérarchique notamment l'impact sur la qualité de vie des patients ne peut être retenue.

De plus, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'effet structural du tofacitinib évalué de manière exploratoire en dehors de la séquence hiérarchique (voir Tableau 3).

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés de l'étude OPAL BROADEN

| Critères de jugement | Placebo combiné N = 105 | Tofa 5 mg N = 107 Posologie AMM | Tofa 10 mg N = 104 | Ada 40 mg Q2W N = 106 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Réponse PASI 75 à 3 mois ; n (%); p vs placebo | 12/82 (15) | 35/82 (43) ≤0,05 | 31/70 (44) ≤0,05 | 30/77 (39) ≤0,05 |
| Score d'enthésite- LEI Nombre de patients avec des données Variation à 3 mois | 63 -0,4 ±0,2 | 70 -0,8± 0,2 NS | 63 -1,5 ±0,2 ≤0,05 | 73 -1,1± 0,2 NS |
| Score de dactylite Nombre de patients avec des données Variation à 3 mois | 55 -2 ±1,1 | 58 -3,5± 1 | 60 -5,5± 0,9 | 56 -4±1 |
| Qualité de vie SF 36 composante physique Nombre de patients avec des données Variation à 3 mois | 102 2,1±0,9 | 102 5,2±0,8 | 103 5,2±0,8 | 100 5,2±0,9 |
| Qualité de vie (fatigue) – FACIT Nombre de patients avec des données Variation du score total à 3 mois | 102 3,3±0,9 | 102 7±0,9 | 102 6±0,9 | 101 6±0,9 |

versus : vs, seuil de significativité = 0,05 conformément à la procédure séquentielle de test hiérarchique

► Résultats à 1 an : critère radiologique¹⁹

La progression des lésions articulaires structurelles a été évaluée par radiographie à l'aide du score total de Sharp modifié selon van der Heijde (mTSS) en tant que critère secondaire non hiérarchisé. La variation moyenne du mTSS à 1 an a été de 0,01± 0,07 avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, -0,01± 0,07 avec le tofacitinib 10 mg, -0,07± 0,07 avec l'adalimumab, 0± 0,09 avec placebo puis tofacitinib 5 mg et 0,09± 0,01 avec placebo puis tofacitinib 10 mg, résultats exploratoires. La proportion de patients n'ayant pas eu de progression radiographique à 1 an (la progression était définie comme une augmentation du mTSS de plus de 0,5 par rapport à l'inclusion) a été de 96% avec le tofacitinib 5 mg, 95% avec la posologie de 10 mg, 98% avec l'adalimumab, 96% avec le placebo puis tofacitinib 5 mg et 91% avec le placebo puis tofacitinib 10 mg. Le niveau de preuve de ces résultats est insuffisant.

8.1.2 Résultats de l'étude OPAL BEYOND chez les patients en échec d'au moins un anti-TNF

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 546 patients présélectionnés, 395 patients ont été randomisés :

- 132 dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour (posologie AMM),
- 132 dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour (posologie hors AMM),
- 66 dans le groupe placebo (puis traitement par tofacitinib 5 mg) et,
- 65 dans le groupe placebo (puis traitement par tofacitinib 10 mg).

Un patient n'ayant pas été traité n'a pas été inclus dans la population d'analyse FAS qui a porté sur 394 patients. Parmi ces patients, 345 (87%) ont terminé l'étude.

Caractéristiques des patients :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 50 ans, majoritairement des femmes (55,3%). Leur rhumatisme psoriasique avait été diagnostiqué depuis en moyenne 9,37 ans. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 22 et d'articulations gonflées de 11,8. Les patients

¹⁹ Source

avaient tous été traités par csDMARD et par anti-TNF. Le nombre moyen d'anti-TNF reçu était de 1,6 : 59,6% des patients avaient reçu un anti-TNF, 18% 2 anti-TNF et 13,2% au moins 3 anti-TNF. Au total, 9% des patients avaient été traités par une biothérapie non anti-TNF. À l'inclusion, 80,7% des patients avaient une enthésite selon le critère LEI (LEI > 0) et 49,2% une dactylite. Les patients ont été traités au cours de l'étude de manière concomitante par 1 csDMARD : 71,6% des patients ont reçu du MTX (posologie moyenne de 14,5 mg/semaine), 15,7% des patients de la sulfasalazine et 8,6% des patients du léflunomide.

► Critère de jugement principal

Le tofacitinib à la posologie de 5 mg/deux fois par jour (posologie AMM) et 10 mg/2 par jour (hors AMM) ont été supérieurs au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux : le taux de réponse ACR 20 et la variation de l'HAQ-DI à 3 mois (voir tableau 4).

Tableau 4. Pourcentage de répondeurs ACR 20 et variation HAQ-DI à 3 mois par rapport à l'inclusion (FAS, NRI) – OPAL BEYOND

| | Placebo combiné N = 131 | Tofa 5 mg N = 131 Posologie AMM | Tofa 10 mg N = 132 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Réponse ACR 20 à 3 mois (FAS, NRI) | | | |
| n (%) | 31 (24%) | 65 (50%) | 62 (47%) |
| Différence vs placebo (IC95%) | | 26% [14,7 ; 37,2] | 23% [12 ; 34,5] |
| p vs placebo | | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Variation du score HAQ-DI entre l'inclusion et 3 mois (FAS, sans imputation) | | | |
| N évaluables | 117 | 124 | 120 |
| Variation du score | -0,14±0,05 | -0,39±0,05 | -0,35±0,05 |
| p vs placebo | | < 0,0001 | 0,0009 |

FAS : full analysis set, NRI : non-responders imputation, vs : versus

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois/j a été supérieur au placebo sur le score évaluant le psoriasis le PASI 75 mais pas à la posologie validée par l'AMM (5 mg deux fois par jour). Compte tenu de ce résultat non significatif, aucune conclusion sur l'efficacité du tofacitinib ne peut être retenue sur les autres critères évalués dans cette étude. Ces résultats exploratoires sont mentionnés à titre indicatif dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés de l'étude OPAL BEYOND

| Critères de jugement | Placebo combiné N = 131 | Tofa 5 mg N = 131 Posologie AMM | Tofa 10 mg N = 132 |
|---------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Réponse PASI 75 à 3 mois ; n (%); p vs placebo | 12/86 (14) | 17/80 (21) NS | 35/81 (43) ≤0,05 |
| Score d'enthésite- LEI | | | |
| Nombre de patients avec des données | 82 | 79 | 86 |
| Variation à 3 mois | -0,5 ±0,2 | -1,3± 0,2 | -1,3 ±0,2 |
| Score de dactylite | | | |
| Nombre de patients avec des données | 55 | 64 | 58 |
| Variation à 3 mois | -1,9 ±0,8 | -5,2± 0,7 | -5,4± 0,8 |

versus : vs, seuil de significativité = 0,05 conformément à la procédure séquentielle de test hiérarchique

8.1.3 Données de qualité de vie

Dans ces deux études réalisées en double aveugle, le protocole d'analyse statistique prévoyait d'évaluer la qualité de vie à travers le score SF36 et le score de fatigue FACIT, en tant que critères de jugement secondaires, inclus au sein d'une analyse hiérarchique. Il est souligné la robustesse de cette approche.

Toutefois, compte tenu de résultats non significatifs mis en évidence sur des critères inclus plus haut dans la séquence hiérarchique, les tests sur les critères de qualité de vie ne peuvent être interprétés conformément au protocole des deux études.

En conséquence, le niveau de preuve des résultats est uniquement exploratoire et ne permet pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie. Les résultats ont été présentés à titre indicatif dans les tableaux ci-dessous.

| OPAL BROADEN | | | | |
|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Critères de jugement | Placebo combiné N = 105 | Tofa 5 mg N = 107 Posologie AMM | Tofa 10 mg N = 104 | Ada 40 mg Q2W N = 106 |
| Qualité de vie SF 36 composante physique | | | | |
| Nombre de patients avec des données | 102 | 102 | 103 | 100 |
| Variation à 3 mois | 2,1±0,9 | 5,2±0,8 | 5,2±0,8 | 5,2±0,9 |
| Qualité de vie (fatigue) – FACIT | | | | |
| Nombre de patients avec des données | 102 | 102 | 102 | 101 |
| Variation du score total à 3 mois | 3,3±0,9 | 7±0,9 | 6±0,9 | 6±0,9 |

| Etude OPAL BEYOND | | | |
|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Critères de jugement | Placebo combiné N = 131 | Tofa 5 mg N = 131 Posologie AMM | Tofa 10 mg N = 132 |
| Qualité de vie SF 36 composante physique | | | |
| Nombre de patients avec des données | 117 | 124 | 120 |
| Variation à 3 mois | 1,7±0,7 | 5±0,7 | 4,1±0,7 |
| Qualité de vie (fatigue) – FACIT | | | |
| Nombre de patients avec des données | 117 | 124 | 120 |
| Variation du score total à 3 mois | 3±0,8 | 7±0,8 | 5,8±0,8 |

08.2 Tolérance

Les données de tolérance du tofacitinib dans le rhumatisme psoriasique sont issues des 2 études de phase III OPAL BROADEN d'une durée de 12 mois et OPAL BEYOND d'une durée de 6 mois précédemment décrites. Ces deux études ont inclus une période de 3 mois, contrôlée versus placebo. Tous les patients ont été traités de manière concomitante par un traitement de fond antirhumatismal synthétique conventionnel (csDMARD, la majorité a reçu du MTX).

Ont aussi été prises en compte les données intermédiaires²⁰ de l'extension ouverte de ces études (étude OPAL BALANCE, 685 patients suivi, durée médiane de suivi de 437,5 jours).

8.2.1 Données issues des études cliniques

Au cours des études OPAL BROADEN et OPAL BEYOND et de leur extension, 783 patients atteints de rhumatisme psoriasique ont été traités par tofacitinib pendant en moyenne 577 jours.

²⁰ Analyse au 25 janvier 2017, analyse finale prévue au 2 janvier 2020.

► Dans l'étude OPAL BROADEN (durée 1 an)

La proportion d'événements indésirables (EI) au cours de la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 3 mois a été de 39,3% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 45,2% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 46,2% dans le groupe adalimumab et 35,2% dans le groupe placebo. Celle des EI graves a été de 2,8% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 1% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 0,9% dans le groupe adalimumab et 1% dans le groupe placebo. La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 2,8% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 0% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 1,9% dans le groupe adalimumab et 1% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été les infections (16,8% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 26,9% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 11,3% dans le groupe adalimumab et 13,3% dans le groupe placebo) et les troubles gastro-intestinaux (8,4% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 9,6% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 7,5% dans le groupe adalimumab et 6,7% dans le groupe placebo).

Au cours de la durée totale de l'étude soit 1 an, la proportion d'EI a été de 66,4% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 71,2% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 71,7% dans le groupe adalimumab et 69,2% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et de 64,2% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg. La proportion d'EI graves a été de 7,5% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 3,8% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 8,5% dans le groupe adalimumab, 5,8% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 7,5% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg. La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 5,6% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 2,9% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 3,8% dans le groupe adalimumab, 3,8% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 3,8% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg.

Les EI les plus fréquents ont été les infections (37,4% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 46,2% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 39,6% dans le groupe adalimumab, 38,5% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 32,1% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg).

Une infection à *Herpes zoster* a été rapportée chez 1,9% des patients traités par tofacitinib 5 mg et 1,9% de ceux traités par tofacitinib 10 mg.

Un décès suite à un arrêt cardiaque sévère a été rapporté chez un patient traité par placebo puis par tofacitinib 5 mg, ce décès n'a pas été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement.

Un accident ischémique transitoire et une occlusion artérielle rétinienne modérée ont été rapportés dans le groupe adalimumab mais n'ont pas été considérés comme liés au traitement et n'ont pas entraîné de décès.

Une augmentation des taux de LDL et de HDL a été observée :

- A 3 mois, la variation moyenne du taux de HDL a été de 10,3% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 13,3% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 6,9% dans le groupe adalimumab et 0,6% dans le groupe placebo. Celle du LDL a été respectivement de 10,7%, 15,6%, 9,2% et 3,5%.
- A 1 an, la variation moyenne du taux de HDL a été de 8,5% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 12,2% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 3,9% dans le groupe adalimumab et 8,85% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 11,9% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg. Celle du taux de LDL a été de 11,7% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 14,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 6,97% dans le groupe adalimumab et 9,3% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 7,5% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg.

► Etude OPAL BEYOND (durée de 6 mois)

La proportion d'EI au cours de la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 3 mois a été de 55% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 53% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 44,3% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été les infections (29,9% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 30,3% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 17,6% dans le groupe placebo), les troubles gastro-intestinaux (17,6% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 14,4% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 11,5% dans le groupe placebo), les troubles cutanés et sous-cutanés (11,5% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 6,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 5,3% dans le groupe placebo) et les

troubles du système nerveux (9,2% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 9,8% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 9,9% dans le groupe placebo).

La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 1,5% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 7,6% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 3,8% dans le groupe placebo. Celle des EI graves a été de 0,8% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 2,3% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 2,3% dans le groupe placebo.

Au cours de la durée totale de l'étude soit 6 mois, les EI les plus fréquents ont été les infections : 38,2% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 43,2% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 33,3% dans le groupe placebo suivi du tofacitinib 5 mg et 30,8% dans le groupe placebo suivi du tofacitinib 10 mg. La proportion d'EI graves a été de 3,8% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 6,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 3 % dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 1,5% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg.

La proportion d'arrêt de traitement pour EI a été de 3,8% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 8,3% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 3% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 4,6% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg.

Une infection à *Herpes zoster* a été rapportée chez 0,8% des patients du groupe tofacitinib 5 mg et 1,5% du groupe tofacitinib 10 mg. Des EI cardiovasculaires ont été observés chez 4 patients : deux dans le groupe tofacitinib 5 mg (un accident ischémique transitoire et un infarctus du myocarde), un dans le groupe tofacitinib 10 mg (AVC ischémique) et un dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg (ce patient a nécessité une revascularisation coronarienne). Aucun de ces EI n'a été considéré comme étant lié au traitement et n'a entraîné un décès.

Une augmentation des taux de LDL et de HDL a été observée :

- A 3 mois, la variation moyenne du taux de HDL a été de 9,1% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 15,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg et -1,6% dans le groupe placebo. Celle du LDL a été respectivement de 7,9%, 12,9% et 5%.
- A 6 mois, la variation moyenne du taux de HDL a été de 9,6% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 11,8% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 4,2% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 14,4% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg. Celle du taux de LDL a été de 7,6% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 11,6% dans le groupe tofacitinib 10 mg, 9% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 5 mg et 17,7% dans le groupe placebo suivi de tofacitinib 10 mg.

Au cours de la phase d'extension, 4 décès non considérés comme liés au traitement ont été rapportés. Les infections ont été les EI les plus fréquemment rapportés (22,7%). Les infections sévères ont été rapportées chez 1,6% des patients et 2,8% ont eu une infection à *herpes zoster*. La fréquence des affections malignes a été de 1,9%, considérées par les investigateurs comme non liées au traitement.

Au total, au cours des études et de leur extension, 6 patients ont rapporté des élévations de transaminases et 9 cas de stéatose hépatique ont été rapportés.

Le traitement par tofacitinib a été associé à une incidence accrue de neutropénie (moins de 2 000 cellules/mm³) par rapport au placebo et à des diminutions des taux d'hémoglobine.

8.2.2 Plan de gestion des risques

Aucune modification n'a été apportée au plan de gestion des risques approuvé pour la PR. Pour rappel, l'ensemble des risques suivis sont rappelés dans le tableau ci-après.

| Risques importants identifiés | Risques importants potentiels | Informations manquantes |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Infection grave | Tumeur maligne | Impact sur les femmes enceintes et sur les fœtus |
| Réactivation du virus VZV | Risque cardiovasculaire | Utilisation durant l'allaitement |
| Diminution du nombre de neutrophiles et neutropénie | Perforation gastro-intestinale | Impact sur l'efficacité vaccinale et utilisation de vaccins vivants ou atténués |

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie | Pneumopathie interstitielle | Utilisation au sein de la population pédiatrique |
| Diminution du nombre de globules rouges et anémie | Leucoencéphalopathie multifocale progressive | Utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance hépatique légère, modère ou sévère |
| Élévation du taux de lipides et lipidémie | Immunosuppression (lorsque tofacitinib est administré en association à des DMARD biologiques et certains immunosuppresseurs) | Utilisation sur des patients PR atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère |
| Cancer de la peau non-mélanome | Augmentation du risque d'apparition d'événement indésirable (lorsque tofacitinib est administré en association au MTX) | Utilisation sur des patients atteints d'une hépatite B ou d'une hépatite C |
| Élévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène | Infection primaire à la suite d'une vaccination | Utilisation sur des patients présentant un taux de transaminases élevé |
| | Augmentation de l'exposition à tofacitinib lorsque l'administration est associée à un inhibiteur du CYP3A4 et/ou CYP2C19 | Utilisation sur des patients présentant une tumeur maligne |
| | Utilisation hors-AMM (notamment l'arthrite juvénile idiopathique) | |
| | Augmentation de l'incidence et de la sévérité des événements indésirables chez le sujet âgé | |

8.2.3 Autre information

Le risque d'angioœdème a été intégré au RCP depuis la précédente évaluation par la Commission : « Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration de tofacitinib ont été rapportés. L'angioœdème et l'urticaire comptaient parmi les réactions allergiques ; des réactions graves sont survenues. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration de tofacitinib doit être immédiatement interrompue. »

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du tofacitinib (XELJANZ) à la posologie de 5 mg deux fois par jour (seule posologie validée par l'AMM) et 10 mg deux fois par jour ont été évaluées au cours de 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo.

Ces études ont été réalisées chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique - RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses). Les patients devaient avoir un psoriasis en plaques actif lors de la visite de sélection.

Dans l'étude OPAL BROADEN qui a duré 1 an, 422 patients ayant précédemment eu une réponse inadéquate (en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance) à un traitement de fond antirhumatismal synthétique conventionnel (csDMARD), le MTX pour 92,7% des patients, ont été inclus.

Dans l'étude OPAL BEYOND, qui a duré 6 mois, 395 patients ayant arrêté un inhibiteur du TNF en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance ont été inclus.

Au cours de ces 2 études, tous les patients ont reçu un traitement concomitant par csDMARD, il s'agissait principalement du MTX (88%)²¹.

Dans ces deux études, le placebo a été maintenu pendant 3 mois puis les patients de ce groupe ont été randomisés pour être traités soit par tofacitinib 5 mg ou 10 mg deux fois par jour. Dans

²¹ EPAR

l'étude OPAL BROADEN, un groupe adalimumab a été inclus mais aucune comparaison entre le tofacitinib et l'adalimumab n'était prévue au protocole.

Dans les deux études, deux co-critères de jugement principaux ont été évalués à 3 mois : le taux de réponse ACR20 et la variation du score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI par rapport à l'inclusion.

La supériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo a été démontrée sur les critères évaluant les signes, les symptômes et la fonction physique du RP à 3 mois :

- chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un csDMARD et naïfs d'anti-TNF, le bénéfice absolu en termes de réponse ACR20 a été de 17% en faveur du tofacitinib et de 0,35 points en termes d'HAQ-DI ;
- chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF, le bénéfice absolu en termes de réponse ACR20 a été de 26% en faveur du tofacitinib et de 0,39 points en termes d'HAQ-DI.

Dans la population ayant eu une réponse inadéquate à un csDMARD et naïve d'anti-TNF, la quantité d'effet en termes de réponse ACR20 est modeste, l'hypothèse d'une différence d'au moins 20% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été atteinte.

Dans la population ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF, les différences observées en termes de réponse ACR 20 et HAQ-DI ont été conformes aux hypothèses et sont cliniquement pertinentes.

L'efficacité sur le psoriasis a été évaluée à l'aide de la réponse PASI 75 en tant que critère secondaire hiérarchisé. Des résultats discordants ont été mis en évidence. La supériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour au placebo a été démontrée chez les patients prétraités par un csDMARD : 43% versus 15% (différence de 28 points). En revanche, elle n'a pas été démontrée chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF : 21% versus 14% (p = NS).

Compte tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique en raison de résultats non significatifs sur certains critères secondaires, aucune conclusion ne peut être retenue sur des critères pertinents tels que les enthésites, les dactylites et la qualité de vie. Conformément au protocole, aucun test statistique n'a pu être réalisé sur ces critères.

L'inhibition de la progression radiographique a été évaluée à 1 an, dans l'étude OPAL BROADEN chez les naïfs d'anti-TNF, comme critère secondaire exploratoire non intégré dans la hiérarchie des critères de jugement. Il ne peut être tiré de conclusion de ces résultats.

Le nombre de patients ayant une atteinte axiale dans ces deux études était trop faible pour permettre une évaluation pertinente de l'efficacité du tofacitinib dans ces formes.

La tolérance du tofacitinib dans le RP a été conforme à celle observée dans la PR. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Les EI les plus fréquents ont été les infections incluant les infections des voies aériennes supérieures et le zona (risques importants identifiés). Les risques carcinogènes et cardiovasculaires sont des risques importants potentiels avec ce médicament. Un suivi de ces risques est prévu dans le cadre du PGR qui est commun à la PR. Le recul d'utilisation reste faible, les données à long terme sont limitées.

Discussion

Comme cela a déjà été souligné par la Commission dans ses précédentes évaluations, bien que l'ACR 20 ait été le critère de jugement principal des études ayant évalué l'effet des autres biothérapies dans le rhumatisme psoriasique, il représente un objectif très modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).

Dans ces deux études, le tofacitinib a été comparé à un placebo. Or la comparaison à un anti-TNF disponible dans le RP depuis plus de 15 ans (AMM de l'étanercept date de 2003) était faisable. De

ce fait, on regrette que le protocole de l'étude OPAL BROADEN qui incluait pourtant un groupe adalimumab n'ait pas prévu formellement la comparaison du tofacitinib à cet anti-TNF.

Les résultats n'ont pas été analysés en ITT mais en full analysis set, patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour certains critères comme l'HAQ-DI (co-critère de jugement principal), l'analyse principale n'a porté que sur les patients pour lesquels les données étaient disponibles et aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée, ce qui peut être source de biais. Une imputation des données manquantes a toutefois été réalisée pour certains critères dont l'ACR 20 (co-critère de jugement principal) et dans les analyses de sensibilité pour l'HAQ-DI (co-critère de jugement principal).

On regrette que l'évaluation de l'effet du tofacitinib sur la progression de la destruction articulaire dans la population précédemment traitée par un csDMARD n'ait été évaluée que comme critère secondaire non inclus dans la hiérarchie. Ce d'autant que ce critère a été évalué dans les études ayant évalué les biothérapies comme co-critère de jugement principal ou critère de jugement secondaire hiérarchisé. En conséquence, le niveau de preuve de ces données est très faible et de nature exploratoire en l'absence d'ajustement pour le contrôle du risque alpha.

On note que l'effet structural du tofacitinib n'a pas été évalué dans la population précédemment traitée par un anti-TNF.

De plus, la durée de ces études était trop courte (6 mois, 1 an) pour mettre en évidence un effet structural du tofacitinib. Cela est regrettable dans la mesure où on dispose actuellement d'alternatives pour lesquelles cet effet est clairement établi et mentionné dans le libellé de leur indication AMM notamment les anti-TNF.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et tenant compte des phénomènes d'échappements observés avec les traitements du rhumatisme psoriasique, le tofacitinib est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié principalement chez les patients en échec des anti-TNF.

08.4 Programme d'études

L'extension ouverte OPAL BALANCE dont les résultats intermédiaires ont été fournis est actuellement en cours (résultats attendus en 2020).

Le développement est en cours dans la spondylarthrite ankylosante.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Des recommandations Françaises relatives à la prise en charge du RP ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et publiées en 2007²² actualisées en 2013²³ puis en 2018⁴.

Selon ces recommandations, l'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités.

²² Pham T et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNF α antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. Joint Bone Spine 2007; 74: 638-46.

²³ Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales.

Concernant les traitements de fond conventionnels synthétiques : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Chez les patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel des biomédicaments peuvent être proposés : les anti-TNF, anti-IL 23 et anti-IL 17.

Dans certains cas particulier, l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 peut être proposé.

En cas d'inefficacité ou intolérance à un premier biomédicament, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2^{ème} biomédicament peut être envisagé.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- du recul d'environ 15 ans pour les anti-TNF (AMM de l'éтанercept datant de 2003),
- de la démonstration d'une efficacité clinique sur l'atteinte périphérique et axiale et sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, ce qui n'est pas le cas pour XELJANZ,
- l'absence de comparaison directe du tofacitinib aux anti-TNF,

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place du XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

En l'absence de comparaison du tofacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, à savoir les anti-IL 17 (l'ixékizumab et le sécukinumab) et l'anti-IL 12 et 23, (l'ustékinumab), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

► La spécialité XELJANZ est un traitement de fond à visée symptomatique.

► L'efficacité et la tolérance du tofacitinib 5 mg deux fois par jour dans le RP ont été évaluées versus placebo alors qu'il était possible de se comparer à un traitement actif notamment un anti-TNF.

Chez les patients en échec de traitements de fond conventionnels, l'effet clinique démontré *versus* placebo est de modeste amplitude (différence absolue en termes de réponse ACR20 de 17%; l'ACR 20 étant considéré comme un critère peu cliniquement pertinent). Son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires (critère de jugement secondaire non hiérarchisé), critère de jugement pertinent, n'a pas été démontrée dans cette population. Dans la population en échec d'anti-TNF, une différence cliniquement pertinente a été démontrée versus placebo (différence absolue en termes de réponse ACR20 de 26%). L'effet structural, critère de jugement pertinent, n'a pas été évalué dans cette population.

Il persiste des incertitudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de XELJANZ est moyen.

► Il existe des alternatives médicamenteuses notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire dans le rhumatisme psoriasique avec pour certains un recul d'utilisation d'environ 15 ans.

► En cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. En l'absence de comparaison du tofacitinib aux anti-TNF et en l'absence de démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire, sa place se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du faible effectif de patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur,
- du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de l'absence de données versus comparateur actif notamment les anti-TNF,
- de l'impact attendu sur l'organisation de soins (diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration de certaines biothérapies et du recours aux transports sanitaires),

XELJANZ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XELJANZ est modéré dans l'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 la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du tofacitinib 5 mg par rapport au placebo chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF ainsi que chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF, en termes de taux de réponse ACR20 et de variation du score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI,
- de la faible pertinence clinique du co-critère de jugement principal ACR20,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire, critère de jugement pertinent dans cette maladie,
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF alors que cette comparaison était possible,
- du besoin médical partiellement couvert notamment par les anti-TNF qui ont démontré leur efficacité sur la destruction articulaire,

la Commission de la transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

La stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.

010.3 Population cible

La population cible de XELJANZ dans cette extension d'indication est représentée selon son libellé d'indication par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)²⁴ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC_{95%} = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1^{er} janvier 2016 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 52,2 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 99 000 patients (estimation comprise entre 41000 et 180 000 personnes).

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD ainsi que sur le taux de réponse à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'expert :

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

²⁴ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 400 et 11 900 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement de fond biologique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de XELJANZ dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés à un traitement de 30 et 90 jours.

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. Pour les traitements d'une durée de 3 mois, un conditionnement à 90 jours de traitement est recommandé.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission réitère sa recommandation de donner à XELJANZ le statut de médicament d'exception.

► **Demandes de données**

Sur la base du programme de développement fourni, la Commission souhaiterait être destinataire des résultats de l'extension ouverte OPAL BALANCE actuellement en cours (résultats attendus en 2020).