

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mars 2019***Date d'examen par la Commission : 6 février 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 février 2019
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 20 mars 2019.***tofacitinib****XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé**

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

XELJANZ 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 301 594 5 3)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L04AA29 (immunosuppresseur sélectif, inhibiteur des Janus Kinases)
Motif de l'examen	Inscription (dosage à 10 mg) Extension d'indication (dosage à 5 mg)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Rectocolite hémorragique : tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. »

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication dans un
périmètre restreint***

SMR	<p>Dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> - important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel (par amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) <u>et</u> aux anti-TNF et ; - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNF), au regard des alternatives existantes.
ASMR	<p>► <u>Patients en échec au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) et anti-TNF:</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du tofacitinib 10 mg versus placebo en termes d'induction de la rémission clinique à 8 semaines dans deux études de phase III ainsi que du maintien de cette rémission jusqu'à 52 semaines chez des patients soit en échec à un traitement conventionnel (2^{ème} ligne) soit en échec à un traitement conventionnel et à un anti-TNF (3^{ème} ligne), - avec une quantité d'effet supplémentaire versus placebo jugée modérée - de l'absence de donnée de comparaison directe à ENTYVIO (védolizumab) chez les patients en échec à un traitement conventionnel et un anti-TNF, ce qui est acceptable en raison des développements concomitants de ces médicaments <p>la Commission considère que, comme ENTYVIO, XELJANZ (tofacitinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) du traitement conventionnel et des anti-TNF.</p> <p>► <u>Patients naïfs d'anti-TNF</u> : sans objet.</p>
ISP	XELJANZ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En 3^{ème} ligne de traitement : chez les patients en échec au traitement conventionnel <u>et</u> aux anti-TNF, le tofacitinib représente une alternative au vedolizumab.</p> <p>Le choix, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration différentes de ces deux médicaments et de leur profil de tolérance (tofacitinib : voie orale en 2 prises par jour avec nécessité d'une surveillance biologique régulière ; vedolizumab : voie parentérale par perfusion IV suivi de perfusions supplémentaires à 2, 6 semaines puis toutes les 8 semaines).</p> <p>En 2^{ème} ligne de traitement : en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical actuellement couvert par les anti-TNF, - de l'absence de comparaison directe du tofacitinib à un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable <p>la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) n'a pas de place.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 22/03/2017 dans la polyarthrite rhumatoïde. Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique : 25/06/2018 (cette extension d'indication a fait l'objet d'un avis distinct). Extension d'indication dans la rectocolite hémorragique : 26/07/2018 (faisant l'objet du présent avis). Dernier rectificatif d'AMM : 08/11/2018.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie (dans la RCH) Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR) Médicament d'exception ATU nominative
Classification ATC	2018 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 (tofacitinib), comprimés pelliculés, dans une nouvelle indication, la rectolite 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. L'indication de l'AMM de XELJANZ inclut donc à la fois les patients naïfs (2^{ème} ligne après échec des traitements conventionnels) ou en échec des agents biologiques (3^{ème} ligne après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF).

Cette spécialité a pour principe actif le tofacitinib, un inhibiteur des 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) et le 5 décembre 2018 dans le rhumatisme psoriasique (SMR modéré, ASMR V).

Il s'agit du 1^{er} anti-JAK examiné dans la RCH qui a la particularité de s'administrer par voie orale contrairement aux biothérapies disponibles qui s'administrent par voie parentérale (IV ou SC).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

XELJANZ 10 mg, comprimé pelliculé :

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

XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé :

- **Rectocolite hémorragique** : « Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes

ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. »

- 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.»
- 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. »

04 POSOLOGIE

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

Posologie dans la rectocolite hémorragique :

- La dose recommandée est de 10 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'induction pendant 8 semaines et de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien.
- Pour les patients n'ayant pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8, la dose d'induction de 10 mg administrée deux fois par jour peut être prolongée pendant 8 semaines supplémentaires (16 semaines au total) suivie par une dose de 5 mg administrée deux fois par jour pour le traitement d'entretien. Le traitement d'induction avec tofacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.
- Pour certains patients, comme ceux chez qui un traitement antérieur par un antagoniste du facteur de nécrose tumorale (TNF) a échoué, il faut envisager la poursuite de l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien afin de conserver le bénéfice thérapeutique.
- Les patients présentant une diminution de la réponse sous traitement d'entretien avec tofacitinib 5 mg administré deux fois par jour peuvent bénéficier d'une augmentation posologique avec tofacitinib 10 mg administré deux fois par jour.
- Chez les patients qui ont répondu au traitement avec tofacitinib, les corticostéroïdes peuvent être réduits et/ou interrompus conformément au cadre des soins habituels.

Reprise du traitement en cas de RCH

- Si le traitement a été interrompu, la reprise d'un traitement avec tofacitinib peut être envisagée. En cas de perte de réponse, une réinduction avec tofacitinib 10 mg administré deux fois par jour peut être envisagée. Au cours des études cliniques, la durée de la période d'interruption du traitement a pu atteindre 1 an. L'efficacité peut être récupérée par un traitement de 8 semaines à la dose de 10 mg administrée deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

Interruption et arrêt du traitement

- Le traitement avec tofacitinib 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. Les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques (cf. tableaux 1, 2 et 3 du RCP).

- Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³.
- 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.
- Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL.

[...]

Populations particulières

- **Insuffisance hépatique**

Tableau 1 : 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).
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 2 : 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. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

- **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. »

05 BESOIN MEDICAL

La RCH est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum. Elle se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

L'objectif du traitement de la RCH est d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïdes et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. Selon la conférence de consensus

européenne ECCO¹ et le guide ALD et de parcours de soins² édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Après échec ou intolérance à ces traitements conventionnels, les anti-TNF représentent une alternative thérapeutique médicamenteuse à la chirurgie. La chirurgie est nécessaire chez environ 25 à 45% des patients du fait d'une absence d'amélioration des symptômes ou de complications de la maladie.

Trois anti-TNF sont actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administré par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines). Ils doivent être réservés au traitement de la RCH chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF, la seule alternative médicamenteuse est védolizumab (ENTYVIO, administrée par perfusion intraveineuse). La Commission a estimé que la place d'ENTYVIO était démontrée uniquement en échec aux traitements conventionnels et aux anti-TNF³, bien que l'AMM soit plus large.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de première ligne par des corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotale ou coloprotectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF. Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF, voire ajout d'immunosuppresseurs,
- recours à un autre anti-TNF (trois anti-TNF sont disponibles dans le traitement de la RCH),
- en dernière ligne, recours à ENTYVIO (védolizumab) qui représente la seule alternative médicamenteuse.

Malgré ces mesures, certains patients sont en impasse thérapeutique. Il existe de ce fait un besoin médical dans la prise en charge de la RCH lorsque les traitements actuellement disponibles et les diverses stratégies de traitement mises en oeuvre n'apportent pas de réponse satisfaisante. Ainsi, en France, une ATU nominative a été accordée au tofacitinib chez des patients en échec des immunosuppresseurs et des anti-TNF ; 42 ATU ont été délivrées par l'ANSM dans cette indication à ce jour. Le besoin médical est couvert par les anti-TNF en 2^{ème} ligne et la seule alternative en 3^{ème} ligne est ENTYVIO.

¹ Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2012;6:991-1030.

² Guide ALD 24, rectocolite hémorragique évolutive, HAS, mai 2008, actualisée en juillet 2016.

³ Cf. avis rendu par la Commission pour ENTYVIO dans la RCH, le 07/01/2015.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le traitement de la RCH active modérée à sévère, 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, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. ».

Les traitements conventionnels topiques ou oraux sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont donc :

En échec des traitements conventionnels (2^{ème} ligne) :

Dans le traitement de la RCH en échec des traitements conventionnels, les médicaments disposant d'une AMM sont les anti-TNF: SIMPONI (septembre 2013), REMICADE (janvier 2006) et ses biosimilaires (REMSIMA, INFLECTRA, FLIXABI et ZESSLY), HUMIRA (date de l'AMM initiale dans la RCH : avril 2012) et ses biosimilaires (HYRIMOZ, AMGEVITA, IMRALDI et HULIO).

En échec des traitements anti-TNF (3^{ème} ligne) :

La spécialité ENTYVIO (AMM en deuxième ligne [échec au traitement conventionnel] **ou** troisième ligne de traitement [échec du traitement anti-TNF]) a été évaluée par la Commission du 7 Janvier 2015 et concluait dans une indication restreinte en 3^{ème} ligne de traitement « chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs **et** des anti-TNF » que le SMR était important.

En pratique, en cas d'échec d'un anti-TNF, on peut avoir recours à un autre anti-TNF.

06.1 Médicaments

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
Immunosuppresseurs, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (Anti-TNF)				
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré	05/10/2012	Important	ASMR V
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>	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré	07/05/2014 (1 ^{ère} évaluation : 18/07/2007)	Important	ASMR II
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 à la biothérapie 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>	Idem HUMIRA	19/02/2014	Important	ASMR V

Autre immunosuppresseur sélectif ⁴				
ENTYVIO (vedolizumab) Takeda France SAS	Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel <u>ou</u> par anti-TNF alpha (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha)	07/01/2015	Important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF	ASMR IV
			Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles, chez les patients naïfs d'anti-TNF, en l'absence d'étude comparative versus anti-TNF.	Sans objet.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ sont :

- après échec des traitements conventionnels : les anti-TNF cités dans le tableau.
- après échec des traitements anti-TNF : ENTYVIO ainsi que les anti-TNF car on peut avoir recours à un autre anti-TNF (voire à la reprise de l'anti-TNF précédent).
- ainsi que la chirurgie.

⁴ Le vedolizumab est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

Dans la rectocolite hémorragique, XELJANZ est pris en charge en Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède dans l'indication de l'AMM.

Au Royaume-Uni, le rapport d'évaluation du NICE a été publié le 28 novembre 2018. Les patients éligibles à la prise en charge ont été définis comme suit : « *Tofacitinib is recommended, within its marketing authorisation, as **an option** for treating moderately to severely active ulcerative colitis **in adults when conventional therapy or a biological agent cannot be tolerated or the disease has responded inadequately or lost response to treatment.** It is recommended only if the company provides tofacitinib with the discount agreed in the commercial arrangement. ... Clinical trial evidence shows that tofacitinib is more effective than placebo for treating moderately to severely active ulcerative colitis. An indirect comparison suggests that for people who have not had a TNF-alpha inhibitor, tofacitinib is more effective than adalimumab and golimumab as maintenance treatment. For people who have had a TNF-alpha inhibitor, tofacitinib is more effective than adalimumab as induction treatment. No other statistically significant differences between tofacitinib and biological therapies were identified.* »

En Allemagne, l'évaluation de XELJANZ (IQWIG/G-BA) est en cours.

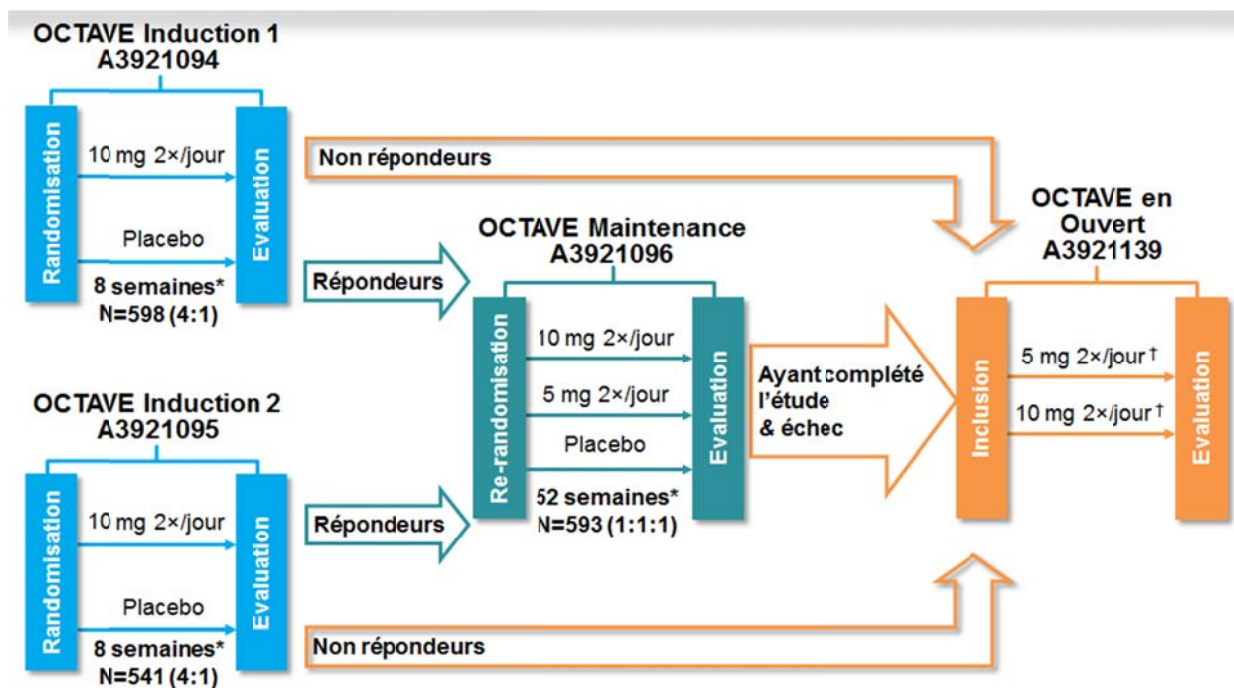
08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé quatre études cliniques de phase III :

- deux études contrôlées *versus* placebo, randomisées, en double-aveugle et multicentriques (OCTAVE 1 et OCTAVE 2) ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du tofacitinib en traitement d'induction de la RCH, selon une même méthodologie, chez des patients en échec d'au moins un traitement conventionnel (5-aminosalicylés, corticoïdes, immunomodulateurs) ou en échec d'un anti-TNF (infliximab, adalimumab).
- une étude contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (OCTAVE Sustain) ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du tofacitinib en traitement de maintien de la RCH. Les patients inclus ont été les patients ayant eu une réponse clinique dans les études OCTAVE 1 ou OCTAVE 2⁵.
- une étude de suivi, ouverte (OCTAVE Open), toujours en cours, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du tofacitinib. Les patients inclus devaient avoir participé à au moins l'une des études citées ci-dessus (OCTAVE Sustain et/ou OCTAVE 1 ou OCTAVE 2). Compte tenu de sa méthodologie (étude non comparative, sans critère de jugement principal, résultats intermédiaires, multiples critères évalués), seules les données de tolérance sont analysées dans cet avis dans la partie 08.2.

⁵ Sandborn WJ et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017; 376;18:1723-1736.

Figure 1 : représentation schématique des différentes études soumises par le laboratoire



08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes OCTAVE 1 et OCTAVE 2 (en traitement d'induction de la RCH)

	Etude OCTAVE 1	Etude OCTAVE 2
Type de l'étude	Etudes de supériorité de phase III, contrôlées <i>versus</i> placebo, randomisées en double-aveugle.	
Date et durée de l'étude	Première visite du premier patient : 18/01/2012. Dernière visite du dernier patient : 22/05/2015.	Première visite du premier patient : 21/06/2012. Dernière visite du dernier patient : 9/06/2015.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib comme traitement d'induction chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère.	
METHODE		
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus - Patients atteints d'une RCH active modérée à sévère définie par un score Mayo total ≥ 6, un sous-score de saignement rectal ≥ 1 et un sous-score endoscopique $\geq 2^8$ sur la base d'une lecture endoscopique centrale. 	

⁷ Dans l'étude OCTAVE 1, 18 patients ont arrêté l'étude (2 patients selon le choix de l'investigateur, 4 pour refus de participation, 8 pour non éligibilité, 4 pour des raisons autres. Il n'y a pas eu de perdu de vue. Dans l'étude OCTAVE 2, 20 patients ont arrêté l'étude (2 patients selon le choix de l'investigateur, 6 pour refus de participation, 8 pour non-éligibilité, 4 pour des raisons autres. Il n'y a pas eu de perdu de vue.

⁸ Score Mayo total (score clinique et endoscopique dans la RCH)

- ≤ 2 points (pas de sous-score >1) : Inactive
- 3-5 points : Activité faible
- 6-10 points : Activité modérée
- 11-12 points : Activité sévère

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients en échec ou intolérants à un des médicaments suivants : corticoïdes, azathioprine ou 6-MP, anti-TNF (infliximab, adalimumab). 	
Parmi les critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant une RCH limitée au rectum (< 15 cm). - Patients naïfs de traitements. 	
Cadre et lieu de l'étude	113 centres dans 28 pays dont 3 centres en France (13 patients)	124 centres dans 29 pays dont 6 centres en France (23 patients)
Produits étudiés et co-traitements	<p>Les patients ont été randomisés dans deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes tofacitinib : 10 mg x2/j - groupe placebo. <p>La poursuite des traitements suivants était autorisée dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose stable orale 5-ASA ou sulfasalazine pendant au moins 4 semaines avant le début de l'étude et pendant la période de l'étude. - corticostéroïdes oraux (équivalent de la prednisone jusqu'à 25 mg/j, budésonide jusqu'à 9 mg/j) dose stable pendant au moins deux semaines avant le début de l'étude et pendant la période de l'étude. - traitement antibiotique (métronidazole, rifaximine par exemple) à une dose stable pendant au moins deux semaines avant le début de l'étude et pendant la période de l'étude. 	
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une rémission à la semaine 8 définie par un score Mayo ≤ 2, pas de sous-score > 1 et un sous-score de saignement rectal de 0.	
Parmi les critères secondaires	<p>Critère analysé selon une procédure séquentielle hiérarchisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cicatrisation muqueuse à la semaine 8 définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 ou de 1. <p>Autres critères secondaires évalués à la semaine 8 (à caractère exploratoire car sans contrôle du risque alpha) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une réponse clinique, définie comme suit : réduction du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30%, réduction du sous-score de saignement rectal d'au moins 1 point ou un sous-score saignement rectal de 0 ou de 1 en valeur absolue. - Qualité de vie (questionnaires SF-36⁹, WPAI-UC¹⁰, EQ-5D¹¹ et IBDQ¹²) 	
Taille de l'échantillon	<p>L'effectif de l'étude a été déterminé pour la rémission à la semaine 8 (critère de jugement principal) et la cicatrisation muqueuse à la semaine 8 (critère secondaire). Un effectif d'approximativement 545 sujets permettait de disposer d'une puissance statistique d'au moins 90% pour détecter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une différence de 17,5% de la proportion de patients ayant une rémission à la semaine 8, au moyen d'un test χ^2, avec un seuil de signification de 0,05 (en situation bilatérale) et sous l'hypothèse d'un taux de réponse sous placebo de 15%. - une différence de 17,5% de la proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse à la semaine 8, au moyen d'un test χ^2 avec un seuil de signification de 0,05 (en situation bilatérale) et sous l'hypothèse d'un taux de réponse sous placebo de 35%. 	
Méthode de randomisation	Randomisation 4:1 : 598 patients au total groupes tofacitinib : 476 patients groupe placebo : 122 patients	Randomisation 4:1 : 541 patients au total groupes tofacitinib : 429 patients groupe placebo : 112 patients

Sous-score de saignement rectal (sang dans les selles) :

- 0 point : Absent
- 1 point : < 50%
- 2 points : > 50 %
- 3 points : Evacuation sang pur

Sous-score endoscopique du Score Mayo (rectosigmoïdoscopie):

- 0 point : Normale
- 1 point : Anomalies légères (érythème, diminution de la vascularisation, légère fragilité)
- 2 points : Anomalies modérées (érythème franc, vascularisation non visible, fragilité, érosions)
- 3 points : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)

⁹ Il s'agit d'un questionnaire générique. Il contient 36 items et permet d'évaluer 8 dimensions de qualité de vie : le fonctionnement physique, le rôle physique, les douleurs physique, l'état de santé général, la vitalité, le fonctionnement social, le rôle-émotionnel et la santé mentale.

¹⁰ Il s'agit d'un questionnaire générique. Il évalue la productivité au travail et les activités quotidiennes.

¹¹ Il s'agit d'un questionnaire générique. Il contient 5 items mesurant 5 dimensions de qualité de vie : la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités usuelles, les douleurs et inconforts ainsi que l'état d'anxiété et de dépression.

¹² Il s'agit d'un questionnaire spécifique ciblé sur la pathologie. Il comprend 32 items dans quatre domaines : symptômes digestifs (10 items), symptômes systémiques (5 items), troubles émotionnels (12 items), fonction sociale (5 items).

Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse principale en Full Analysis Set (FAS) définie par l'ensemble des patients assignés par randomisation dans les différents bras de traitement.</p> <p>L'étude a été conçue pour démontrer la supériorité du tofacitinib 10 mg x2/j par rapport au placebo en termes de rémission et de cicatrisation muqueuse après 8 semaines de traitement.</p> <p>Multiplicité des mesures : méthode de gestion de l'inflation du risque alpha par procédure séquentielle hiérarchisée</p> <p>L'hypothèse d'une absence d'effet du traitement entre tofacitinib 10 mg x2/j et le placebo a été testée à la semaine 8 sur la rémission (critère de jugement principal). Si ce test était significatif alors l'hypothèse d'une absence d'effet du traitement entre tofacitinib 10 mg x2/j jour et le placebo était testée sur la cicatrisation muqueuse (critère de jugement secondaire).</p> <p>Une signification statistique pouvait donc être revendiquée pour le principal critère de jugement secondaire seulement si l'effet du traitement était aussi significatif pour le critère principal d'efficacité. Les autres critères d'efficacité ont ensuite été analysés sans ajustement pour multiplicité.</p> <p>La comparaison entre les groupes de traitement sur la rémission et la cicatrisation muqueuse endoscopique a été faite à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur la prise d'un traitement anti-TNF avant l'entrée dans l'étude, l'utilisation de corticoïdes à l'entrée dans l'étude et la région géographique. Des analyses de sensibilité ont été faites en utilisant la dernière valeur observée (LOCF) et en analysant les cas observés. Les données manquantes pour les critères d'efficacité binaires ont été remplacées selon la méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI).</p>
--	---

Résultats

Effectif Etude OCTAVE 1 :

Un total de 598 patients a été randomisé dont 476 patients dans le groupe tofacitinib 10mg x2/j et 122 patients dans le groupe placebo. Parmi les 476 patients du groupe tofacitinib, 31 patients (6,5%) ont arrêté l'étude : 1 patient pour cause de décès (0,2%), 8 patients (1,7%) pour effets indésirables, 11 patients (2,3%) par manque d'efficacité et 11 patients (2,3%) pour des raisons non liées au traitement. Parmi les 122 patients du groupe placebo, 4 patients (3,3%) ont arrêté l'étude : 1 patient (0,8%) pour effet indésirable, 1 patient (0,8%) pour manque d'efficacité et 2 patients (1,6%) pour des raisons non liées au traitement.

Effectif Etude OCTAVE 2 :

Un total de 541 patients a été randomisé, dont 429 patients dans le groupe tofacitinib 10mg x2/j et 112 patients dans le groupe placebo. Parmi les 429 patients traités dans le groupe tofacitinib, 32 patients (7,5%) ont arrêté l'étude : 4 patients (0,9%) pour effets indésirables, 17 patients (4,0%) par manque d'efficacité et 11 patients (2,6%) pour des raisons non liées au traitement. Parmi les 112 patients du groupe placebo, 15 patients (13,4%) ont arrêté l'étude : 1 patient (0,9%) pour effet indésirable, 11 patients (9,8%) pour manque d'efficacité et 3 patients (2,7%) pour des raisons non liées au traitement.

Les patients ont été répartis comme suit dans les études OCTAVE 1 et OCTAVE 2 selon leur suivi dans l'étude OCTAVE Sustain et/ou OCTAVE Open :

Tableau 1 : Flux des patients inclus dans les études OCTAVE 1 et OCTAVE 2

Patients N (%)	OCTAVE1			OCTAVE 2		
	tofacitinib 10 mg x2/jour N=476	Placebo N=122	Total N=598	tofacitinib 10 mg x2/jour N=429	Placebo N=112	Total N=541
Suivis dans l'étude de maintien A3921096 (OCTAVE Sustain)	277 (58,2)	37 (30,3)	314 (52,5)	228 (53,1)	33 (29,5)	261 (48,2)
Suivis dans l'étude en ouvert A3921139 (OCTAVE Open)	155 (32,6)	77 (63,1)	232 (38,8)	152 (35,4)	61 (54,5)	213 (39,4)
Non suivis dans l'une des deux études ci-dessus	14 (2,9)	4 (3,3)	18 (3,0)	17 (4,0)	3 (2,7)	20 (3,7)
Décision de l'investigateur	2 (0,4)	0	2 (0,3)	2 (0,5)	0	2 (0,4)

Perdus de vue	0	0	0	0	0	0
Refus de participation	3 (0,6)	1 (0,8)	4 (0,7)	4 (0,9)	2 (1,8)	6 (1,1)
Non éligibles	7 (1,5)	1 (0,8)	8 (1,3)	7 (1,6)	1 (0,9)	8 (1,5)
Autre raison	2 (0,4)	2 (1,6)	4 (0,7)	4 (0,9)	0	4 (0,7)

NR : Non renseigné

► Caractéristiques des patients inclus

Dans les études OCTAVE 1 et OCTAVE 2, les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes de traitement (tofacitinib et placebo) :

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (FAS) dans l'étude OCTAVE 1 et OCTAVE 2

Patients	OCTAVE 1			OCTAVE 2		
	tofacitinib 10 mg x2/jour N=476	Placebo N=122	Total N=598	tofacitinib 10 mg x2/jour N=429	Placebo N=112	Total N=541
Homme / Femme, nombre	277/199	77/45	354/244	259/170	55/57	314/227
Age moyen, années	41,3	41,8	-	41,1	40,4	-
IMC moyen, kg/m ²	24,9	24,4	-	25,1	24,9	-
Poids moyen, kg	72,9	72,7	-	74,4	73,2	-
Durée moyenne de la maladie (année)	8,3	8,4	8,3	8,0	7,7	7,9
Temps moyen depuis la dernière poussée (mois)	6,9	7,8	7,1	6,9	5,8	6,7
Nombre moyen de poussées dans les 12 derniers mois	1,9	1,8	1,9	2,0	1,7	1,9
Nombre de patients ayant été précédemment hospitalisés pour RCH [n (%)]	280 (58,8)	72 (59,0)	352 (58,9)	226 (52,7)	65 (58,0)	291 (53,8)
Score Mayo total (moyenne)	9,0 (1,4)	9,1 (1,4)	9,0 (1,4)	9 (1,5)	8,9 (1,5)	9,0 (1,5)
Score Mayo partiel (moyenne)	6,3 (1,2)	6,5(1,2)	6,4(1,2)	6,4 (1,3)	6,4 (1,2)	6,4 (1,3)
Pourcentage de patients ayant des manifestations extra- intestinales	25	18,9	23,7	30,5	31,5	30,7
Patients ayant une rectite [n (%)]	NR	NR	NR	1 (0,2)	0	1 (0,2)
Patients ayant une recto- sigmoïde [n (%)]	65 (13,7)	19 (15,6)	84 (14,1)	67 (15,7)	16 (14,4)	83 (15,4)
Recto-colite gauche [n (%)]	158 (33,3)	37 (30,3)	195 (32,7)	149 (34,8)	39 (35,1)	188 (34,9)
Colite étendue / pancolite [n (%)]	252 (53,1)	66 (54,1)	318 (53,3)	211 (49,3)	56 (50,4)	267 (49,5)

NR : Non renseigné

► Traitements antérieurs

Etude OCTAVE 1 :

Les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement conventionnel [par aminosalicylés (93,5%) et/ou par corticoïdes (90,6%) et/ou par immunosuppresseur (76,1%)], et un traitement par anti-TNF dans 53,3% des cas. Parmi l'ensemble des patients de l'étude, 80,6% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 74,9% en échec aux corticoïdes, 74,1% en échec après immunosuppresseur et 51,3% en échec d'anti-TNF.

Etude OCTAVE 2 :

Les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement conventionnel [par aminosalicylés (92,1%) et/ou par corticoïdes (90,0%) et/ou par immunosuppresseur (71,7%)] et un traitement par anti-TNF dans 55,3% des cas. Parmi l'ensemble des patients de l'étude, 71,9% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 71,3% en échec aux corticoïdes, 69,5% en échec après immunosuppresseur et 52,1% en échec d'anti-TNF.

► Co-traitement au cours de l'étude

Etude OCTAVE 1 : 71,2% des patients ont reçu un traitement concomitant par aminosalicylés, 45,5% par corticoïdes et 0,3% par immunosuppresseurs.

Etude OCTAVE 2 : 71,7% des patients ont reçu un traitement concomitant par aminosalicylés, 47,7% par corticoïdes et 0,9% par immunosuppresseurs.

► Critère de jugement principal : rémission à 8 semaines

Dans les études OCTAVE 1 et OCTAVE 2, la proportion de patients ayant eu une rémission¹³ a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 10 mg x2/jour que dans le groupe placebo après 8 semaines de traitement.

Tableau 3 : Rémission à 8 semaines (FAS, NRI, lecture centrale¹⁴) dans OCTAVE 1 et OCTAVE 2

	Etude	tofacitinib 10 mg x2/jour	Placebo	Différence vs Placebo (IC 95%)	p
Rémission N (%)	OCTAVE 1 N=598	88 (18,5)	10 (8,2)	10,3 (4,3 ; 16,3)	0,0070
	OCTAVE 2 N=541	71 (16,6)	4 (3,6)	13,0 (8,1 ; 17,9)	0,0005

Une analyse en sous-groupe exploratoire, prévue au protocole, a été réalisée chez les patients en échec d'anti-TNF. Les résultats sont présentés à titre informatif.

OCTAVE 1 :

- Chez les patients en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 8 semaines de traitement a été de 11,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 1,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 9,5% IC_{95%} [4,6 ; 14,5].
- Chez les patients non en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 8 semaines de traitement a été de 26,2% dans le groupe tofacitinib 10mg et 15,5% dans le groupe placebo, soit une différence de 10,7% IC_{95%} [-0,2 ; 21,6].

OCTAVE 2 :

- Chez les patients en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une en rémission à 8 semaines de traitement a été de 11,7% dans le groupe tofacitinib 10mg et 0,0% dans le groupe placebo soit une différence de 11,7% IC₉₅ [7,5 ; 15,9].
- Chez les patients non en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 8 semaines de traitement a été de 21,7% dans le groupe tofacitinib 10mg et 7,7% dans le groupe placebo, soit une différence de 14,0% IC₉₅ [4,9 ; 23,2].

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : cicatrisation muqueuse à la semaine 8

Conformément à la procédure séquentielle hiérarchisée, une différence sur le critère principal de jugement ayant été mise en évidence, le critère de jugement cicatrisation muqueuse à la semaine 8¹⁵ a été analysé. Dans les études OCTAVE 1 et OCTAVE 2, la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse a été plus élevée dans le groupe tofacitinib que dans le groupe placebo après 8 semaines de traitement :

Tableau 4 : Cicatrisation muqueuse à 8 semaines (FAS, NRI, lecture centrale) dans OCTAVE 1 et OCTAVE 2

	Etude	tofacitinib 10 mg x2/jour	Placebo	Différence vs Placebo (IC 95%)	Valeur p
Cicatrisation muqueuse N (%)	OCTAVE 1	149 (31,3)	19 (15,6)	15,7 (8,1 ; 23,4)	0,0005
	OCTAVE 2	122 (28,4)	13 (11,6)	16,8 (9,5 ; 24,1)	0,0002

¹³ Définie comme une rémission clinique (score Mayo \leq 2 avec aucun sous-score individuel $>$ 1) et un sous score de saignement rectal de 0.

¹⁴ Les lectures endoscopiques centralisées et locales ont été utilisées pour dériver tous les critères d'efficacité. Les analyses principales d'efficacité ont cependant été basées sur les critères dérivés à partir de la lecture endoscopique centrale.

¹⁵ Définie par un sous-score endoscopique Mayo de 0 (normal ou maladie inactive) ou de 1 (érythème, profil vasculaire diminué)

Une analyse en sous-groupe prévue au protocole a été réalisée chez les patients en échec d'anti-TNF.

OCTAVE 1 :

- Chez les patients en échec d'anti-TNF la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 8 semaines de traitement a été de 22,6% dans le groupe tofacitinib 10mg et 6,3% dans le groupe placebo soit une différence de 16,4% IC_{95%} [8,5 ; 24,3].
- Chez les patients non en échec d'anti-TNF la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 8 semaines de traitement a été de 40,3% dans le groupe tofacitinib 10mg et 25,9% dans le groupe placebo soit une différence de 14,5% IC_{95%} [1,6 ; 27,4].

OCTAVE 2 :

- Chez les patients en échec d'anti-TNF la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 8 semaines de traitement a été de 21,6% dans le groupe tofacitinib 10mg et 6,7% dans le groupe placebo soit une différence de 15,0% IC_{95%} [6,6 ; 23,3].
- Chez les patients non en échec d'anti-TNF la proportion de patients ayant eu une rémission à 8 semaines de traitement a été de 35,7% dans le groupe tofacitinib 10mg et 17,3% dans le groupe placebo soit une différence de 18,4% IC_{95%} [6,3 ; 30,6].

► Critère de jugement secondaire (de nature exploratoire en l'absence de contrôle du risque alpha)

Réponse clinique¹⁶ :

- OCTAVE 1 : la proportion de patients ayant eu une réponse clinique a été de 59,9% dans le groupe tofacitinib et 32,8% dans le groupe placebo après 8 semaines de traitement, soit une différence de 27,1%, IC_{95%} [17,7 ; 36,5], p<0,0001.
- OCTAVE 2 : la proportion de patients ayant eu une réponse clinique a été de 55,0% dans le groupe tofacitinib et 28,6% dans le groupe placebo après 8 semaines de traitement, soit une différence de 26,4%, IC_{95%} [17,7 ; 36,5], p<0,0001.

8.1.2 Etude OCTAVE Sustain

OCTAVE Sustain	
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase III contrôlée <i>versus</i> placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Première visite du premier patient : 20/07/2012. Dernière visite du dernier patient : 27/05/2016. Durée de traitement : 53 semaines, les critères d'efficacité étant évalués à la semaine 24 et 52. Durée de suivi après traitement (pour les patients ne participant pas à l'étude en ouvert OCTAVE Open) : 4 semaines.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du tofacitinib comme traitement de maintien chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes atteints de RCH inclus dans les études d'induction (OCTAVE 1 ou OCTAVE 2) et ayant eu une réponse clinique (critère secondaire de ces études) à la semaine 8.
Cadre et lieu de l'étude	196 centres (31 pays) dont 8 en France (19 patients).

¹⁶ Définie comme une diminution par rapport à l'inclusion du score de Mayo ≥ 3 points et ≥ 30 %, avec une diminution conjointe du sous-score de saignement rectal ≥ 1 point ou un sous-score absolu de saignement rectal de 0 ou 1.

Produits étudiés	<p>Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe tofacitinib 5mg : 5 mg x2/j - groupe tofacitinib 10mg : 10 mg x2/j - groupe placebo
Critère de jugement principal	Proportion de patients en rémission à la semaine 52.
Parmi les critères secondaires	<p>Critères hiérarchisés et analysés selon une procédure de gestion du risque alpha :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse à la semaine 52. - chez les patients en rémission à l'inclusion, la proportion de patients en rémission prolongée ne recevant pas de corticoïdes (dans les 4 semaines précédant l'évaluation) aux semaines 24 et 52. <p>Autres critères secondaires (à caractère exploratoire), proportion de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en rémission endoscopique aux semaines 24 et 52 et rémission endoscopique soutenue. - en rémission aux semaines 24 et 52 et rémission soutenue, chez les patients en rémission à l'inclusion. - ayant une réponse clinique aux semaines 24 et 52 et réponse clinique soutenue. - en rémission sans corticoïdes aux semaines 24 et 52 et rémission soutenue sans corticoïdes, chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion.
Taille de l'échantillon	<p>L'échantillon initial a pu être calculé une fois les études OCTAVE 1 et 2 terminées. Au total, 593 patients ont été randomisés incluant 179 patients en rémission.</p> <p>Cet effectif permet d'avoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une puissance d'au moins 90% pour détecter une différence de 17,5% entre les groupes en termes de proportion de patients en rémission (critère principal de jugement) et de cicatrisation muqueuse, avec un seuil de signification de 0,05 ou de 0,025. - Une puissance de 57% à 63% pour détecter une différence de 17,5%, aux semaines 24 et 52, sur la proportion de patients en rémission prolongée sans corticoïdes avec un seuil de signification de 0,05, et une puissance de 46 à 51% avec un seuil de signification de 0,025. <p>Ces calculs de puissance ont été établis sous l'hypothèse d'un taux de réponse sous placebo de 10% à 15% pour la rémission à la semaine 52, de 15% à 20% pour la cicatrisation muqueuse à la semaine 52 et de 15% à 20% pour la rémission prolongée sans corticoïdes.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1:1 : 593 patients au total</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupes tofacitinib 5mg : 198 patients - groupes tofacitinib 10mg : 197 patients - groupe placebo : 198 patients <p>Parmi ces patients, 180 patients étaient en rémission à l'inclusion.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse principale en Full Analysis Set (FAS) définie comme précédemment.</p> <p>L'étude a été conçue pour démontrer la supériorité de tofacitinib 5 mg et 10 mg par rapport au placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur le critère de jugement principal à la semaine 52 - sur le critère de jugement secondaire cicatrisation muqueuse à la semaine 52 - sur le critère de jugement secondaire rémission prolongée sans corticoïdes à la semaine 24 et à la semaine 52 chez les patients en rémission à l'inclusion dans l'étude de maintien OCTAVE Sustain <p>Gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des comparaisons selon la méthode de Bonferroni (sequentially rejective Bonferroni-based iterative multiple test procedure). Les données manquantes sur les critères d'efficacité binaires ont été remplacées selon la méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI).</p> <p>Le critère de jugement principal et les deux critères secondaires ont été analysés au moyen d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>L'analyse a été stratifiée sur le traitement reçu dans l'étude d'induction et le statut (oui/non) concernant la rémission à l'entrée dans l'étude (pour le critère rémission).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'influence des données manquantes.</p>

Résultats

Effectifs

Les patients ayant terminé les 8 semaines de traitement des études OCTAVE 1 ou 2 et qui avaient obtenu une réponse clinique ont été inclus dans l'étude de maintien OCTAVE Sustain.

Un total de 593 patients a été de nouveau randomisé, dont 198 dans le groupe tofacitinib 5mg x2/j, 197 dans le groupe tofacitinib 10mg x2/j, et 198 dans le groupe placebo. Au total, sur les 593 patients inclus, 302 patients (51%) ont arrêté l'étude :

- dans le groupe tofacitinib 5mg x2/j, 87 patients (43,9%) ont arrêté l'étude : 4 patients (2,0%) pour effets indésirables, 70 patients (35,4%) par manque d'efficacité et 13 patients (6,6%) pour des raisons non liées au traitement.
- dans le groupe tofacitinib 10mg x2/j, 70 patients (37,5%) ont arrêté l'étude : 8 patients (4,1%) pour effets indésirables, 53 patients (27,0%) par manque d'efficacité et 9 patients (4,6%) pour des raisons non liées au traitement.
- dans le groupe placebo, 145 patients (73,2%) ont arrêté l'étude : 2 patients (1,0%) pour effets indésirables, 132 patients (66,7%) pour manque d'efficacité et 11 patients (5,6%) pour des raisons non liées au traitement.

Les patients ont été répartis comme suit dans l'étude de maintien OCTAVE Sustain, selon leur suivi dans l'étude OCTAVE Open :

Tableau 5 : Flux des patients inclus dans l'étude OCTAVE Sustain

Patients N (%)	tofacitinib 5 mg x2/jour N=198	tofacitinib 10 mg x2/jour N=197	Placebo N=198	Total N=593
Suivis dans l'étude en ouvert A3921139	171 (86,4)	164 (83,2)	162 (81,8)	497 (83,8)
Non suivis dans l'étude en ouvert A3921139	26 (13,1)	33 (16,8)	35 (17,7)	94 (15,9)
Décision de l'investigateur	2 (1,0)	7 (3,6)	7 (3,5)	16 (2,7)
Perdus de vue	3 (1,5)	2 (1,0)	0	5 (0,8)
Refus de participer	6 (3,0)	7 (3,6)	10 (5,1)	23 (3,9)
Non éligible	7 (3,5)	10 (5,1)	11 (5,6)	28 (4,7)
Autre raison	8 (4,0)	7 (3,6)	7 (3,5)	22 (3,7)

► **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les trois groupes de traitement (tofacitinib 5mg, tofacitinib 10mg et placebo).

Tableau 6 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (FAS)

Patients N (%)	tofacitinib 5 mg x2/jour N=198	tofacitinib 10 mg x2/jour N=197	Placebo N=198	Total N=593
Hommes / Femmes, nombre	103/95	110/87	116/82	329/264
Age moyen (années)	41,9	42,9	43,4	42,7
IMC moyen, kg/m ²	25,1	25,5	25,8	25,5
Poids moyen, kg	73,4	74,6	76,2	74,8
Rémission à l'inclusion	65 (32,8)	55 (27,9)	59 (29,8)	179 (30,2)
Cicatrisation muqueuse à l'inclusion	105 (53,0)	89 (45,2)	101 (51,0)	295 (49,7)
Score Mayo total ≥ 3	127 (64,1)	133 (67,5)	124 (62,6)	384 (64,8)
Score Mayo (moyenne)	3,3	3,4	3,3	3,3
Score Mayo partiel ≥ 2	109 (55,1)	109 (55,3)	113 (57,1)	331 (55,8)
Score Mayo partiel (moyenne)	1,8	1,8	1,8	1,8
Patients ayant une rectite [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,2)
Patients ayant une recto-sigmoïde [n (%)]	28 (14,3)	33 (16,8)	21 (10,6)	82 (13,9)
Recto-colite gauche [n (%)]	66 (33,7)	60 (30,6)	68 (34,3)	194 (32,9)
Colite étendue / pancolite [n (%)]	102 (52,0)	103 (52,6)	108 (54,5)	313 (53,1)

► **Traitements antérieurs**

Au total, 93,6% des patients ont reçu un traitement par amino-salicylé, 91,2% par corticoïdes, 72,1% par immunosuppresseur et 47,6% par anti-TNF. Par ailleurs, 76,2% des patients étaient en échec aux amino-salicylés, 79,6% aux corticoïdes, 69,8% aux immunosuppresseurs et 44,6% aux anti-TNF.

► Co-traitement au cours de l'étude

Au total, 73,3% des patients ont reçu un traitement concomitant par aminosalicylés, 50,5% par corticoïdes.

► Critère de jugement principal : rémission à la semaine 52

La proportion de patients ayant eu une rémission a été plus élevée dans le groupé tofacitinib que dans le groupe placebo après 52 semaines de traitement :

Tableau 7 : Rémission à 52 semaines (FAS, NRI, Lecture centralisée)

Rémission à 52 semaines N (%)	tofacitinib		Placebo N = 198		Différence vs Placebo (IC 95%)	P
	N1	n (%)	N1	n (%)		
tofacitinib 5 mg x2/jour N=198	198	68 (34,3)	198	22 (11,1)	23,2 (15,3 ; 31,2)	p<0,0001
tofacitinib 10 mg x2/jour N=197	197	80 (40,6)	198	22 (11,1)	29,5 (21,4 ; 37,6)	p<0,0001

Une analyse en sous-groupe exploratoire prévue au protocole a été réalisée chez les patients en échec d'anti-TNF.

- tofacitinib 5 mg : chez les patients en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 52 semaines de traitement a été de 24,1% dans le groupe tofacitinib et 11,2% dans le groupe placebo, soit une différence de 12,9% IC95 [1,6 ; 24,2], p=0,0264. Chez les patients non en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 52 semaines de traitement a été de 41,7% dans le groupe tofacitinib et 11,0% dans le groupe placebo, soit une différence de 30,7% IC₉₅ [20,0 ; 41,5], p<0,0001.
- tofacitinib 10 mg : chez les patients en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 52 semaines de traitement a été de 36,6% dans le groupe tofacitinib et 11,2% dans le groupe placebo, soit une différence de 25,3% IC₉₅ [13,5 ; 37,1]. Chez les patients non en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une rémission à 52 semaines de traitement a été de 44,2% dans le groupe tofacitinib et 11,0% dans le groupe placebo, soit une différence de 33,2% IC₉₅ [22,0 ; 44,4].

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

○ Cicatrisation muqueuse

La proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse a été plus élevée dans le groupe tofacitinib que dans le groupe placebo après 52 semaines de traitement :

Tableau 8 : Cicatrisation muqueuse à 52 semaines (FAS, NRI, Lecture centralisée)

Cicatrisation muqueuse N (%)	tofacitinib	Placebo N = 198	Différence vs Placebo (IC 95%)	P
tofacitinib 5 mg x2/jour N=198	74 (37,4)	26 (13,1)	24,2 (16,0 ; 32,5)	<0,0001
tofacitinib 10 mg x2/jour N=197	90 (45,7)	26 (13,1)	32,6 (24,2 ; 41,0)	<0,0001

Une analyse en sous-groupe exploratoire, prévue au protocole, a été faite chez les patients en échec d'anti-TNF :

- tofacitinib 5 mg : chez les patients en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 52 semaines a été de 30,1% dans le groupe tofacitinib et 12,4% dans le groupe placebo soit une différence de 17,8% IC95 [5,8 ; 29,8], p=0,0042. Chez les patients non en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 52 semaines a été de 42,6% dans le groupe tofacitinib et 13,8% dans le groupe placebo, soit une différence de 28,8% IC₉₅ [17,7 ; 40,0], p<0,0001.

- tofacitinib 10 mg : chez les patients en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 52 semaines de traitement a été de 39,8% dans le groupe tofacitinib et 12,4% dans le groupe placebo soit une différence de 27,4% IC₉₅ [15,4 ; 39,5], p<0,0001. Chez les patients non en échec d'anti-TNF, la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse à 52 semaines a été de 51,0% dans le groupe tofacitinib et 13,8% dans le groupe placebo, soit une différence de 37,2% IC₉₅ [25,6 ; 48,8], p<0,0001.

- o **Rémission soutenue sans corticoïdes :**

La proportion de patients ayant eu une rémission soutenue sans corticoïdes¹⁷ a été plus élevée dans le groupe tofacitinib que dans le groupe placebo après 24 et 52 semaines de traitement et ce bénéfice a été plus important dans le groupe recevant 20 mg/j :

Tableau 9 : Rémission soutenue sans corticoïdes (FAS, NRI, Lecture centralisée)

Rémission soutenue sans corticoïdes N (%)	tofacitinib		Placebo N = 198		Différence vs Placebo (IC 95%)	P
	N1	n (%)	N1	n (%)		
tofacitinib 5 mg x2/jour N=198	65	23 (35,4)	59	3 (5,1)	30,3 (17,4 ; 43,2)	p<0,0001
tofacitinib 10 mg x2/jour N=197	55	26 (47,3)	59	3 (5,1)	42,2 (27,9 ; 56,5)	p<0,0001

► **Autres critères secondaires (caractère exploratoire car sans contrôle du risque alpha)**

Il y a eu davantage de patients ayant eu une rémission endoscopique, une réponse clinique, une rémission chez les patients en rémission clinique à l'inclusion et une rémission sans corticoïdes chez les patients recevant des corticoïdes à l'inclusion dans les groupes tofacitinib que dans le groupe placebo.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

► **Etudes d'induction de la rémission OCTAVE 1 et 2 (durée 8 semaines)**

Etude OCTAVE 1

La proportion de patients ayant reçu un traitement au moins 57 jours a été de 92,4% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 94,3% dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement a été de 63 jours dans les groupes de traitement.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 10 mg (30,3%) que dans le groupe placebo (26,2%). Les plus fréquents ont été les infections et infestations (9,7% dans le groupe tofacitinib et 4,9% dans le groupe placebo), les affections gastro-intestinales (8,0% dans le groupe tofacitinib et 8,2% dans le groupe placebo), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (5,9% dans le groupe tofacitinib et 4,9% dans le groupe placebo), les troubles du système nerveux (5,9% dans le groupe tofacitinib et 4,1% dans le groupe placebo) et les anomalies biologiques (5,7% dans le groupe tofacitinib et 1,6% dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'au moins un événement indésirable a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 10 mg (3,8%) que dans le groupe placebo (1,6%). Celle ayant arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable également (2,1% dans le groupe tofacitinib et 0,8% dans le groupe placebo).

L'événement indésirable grave le plus fréquent a été l'aggravation de la maladie observée chez 5 patients (1,1%) du groupe tofacitinib 10 mg et 2 patients (1,6%) du groupe placebo.

¹⁷ Chez les patients en rémission à l'inclusion, aux semaines 24 et 52, la proportion de patients en rémission prolongée sans corticoïdes c'est-à-dire ne recevant pas de corticoïdes (dans les 4 semaines précédant l'évaluation).

Il y a eu 3 cas d'infection à Herpes zoster dans le groupe tofacitinib 10 mg (dont 2 considérés comme lié au médicament) et 1 cas dans le groupe placebo. La sévérité de ces infections a été considérée comme modérée.

Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté au cours de cette étude.

Etude OCTAVE 2

Les résultats sont similaires à ceux observés dans l'étude OCTAVE 1:

La proportion de patients ayant reçu un traitement au moins 57 jours a été de 90,9% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 83,9% dans le groupe placebo. La durée médiane de traitement a été de 63 jours dans les groupes de traitement.

L'incidence des événements indésirables (EI) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 10 mg (26,8%) que dans le groupe placebo (22,3%). Les plus fréquents ont été les infections et infestations (7,7% dans le groupe tofacitinib et 5,4% dans le groupe placebo), les affections gastro-intestinales (5,8% dans le groupe tofacitinib 10mg et 1,8% dans le groupe placebo) et les affections du système nerveux (6,8% dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour et 5,4% dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'au moins un événement indésirable a été de 4,0% dans le groupe tofacitinib et de 7,1% dans le groupe placebo. Mais parmi ces patients, 1,9% ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable dans le groupe tofacitinib et 0,9% dans le groupe placebo.

L'événement indésirable le plus fréquent a été l'aggravation de la maladie observée chez 9 patients (2,1%) dans le groupe tofacitinib 10 mg et 4 patients (3,6%) dans le groupe placebo.

Il y a eu 2 cas d'infection à Herpes zoster dans le groupe tofacitinib 10 mg et aucun dans le groupe placebo. Tous les cas de Zona ont été considérés comme non graves.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

► Etude de maintien de la rémission OCTAVE SUSTAIN (52 semaines)

La durée moyenne de traitement a été de 270 jours dans le groupe tofacitinib 5 mg, 288 jours dans le groupe tofacitinib 10 mg et 185 jours dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables toutes causes a été similaire entre les groupes de traitement (72,2% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 79,6% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 75,3% dans le groupe placebo). Les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été plus fréquents dans le groupe placebo (18,7%) que dans les groupes tofacitinib 5 mg (9,1%) et tofacitinib 10 mg (9,7%).

Effets indésirables : leur incidence a été de 36,9% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 49,5% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 31,8% dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été les infections et infestations (16,7% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 20,9% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 11,6% dans le groupe placebo), les affections gastro-intestinales (8,1% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 8,7% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 12,1% dans le groupe placebo) et les affections de la peau et du tissu sous-cutané (7,1% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 10,7% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 8,1% dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'au moins un événement indésirable a été de 9,1% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 9,7% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 18,7% dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 2,5% dans le groupe tofacitinib 5 mg ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable, 5,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 2,0% dans le groupe placebo.

L'incidence des événements indésirables graves a été de 5,1% dans le groupe tofacitinib 5 mg, 5,6% dans le groupe tofacitinib 10 mg et 6,6% dans le groupe placebo.

Il y a eu 2 cas de patients ayant eu une infection à Herpes zoster dans le groupe tofacitinib 5 mg, 10 cas dans le groupe tofacitinib 10 mg et un cas dans le groupe placebo. Aucune de ces infections à Herpes zoster n'a été considérée comme grave et aucun patient n'a arrêté son traitement en raison de cette infection.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

► Etude de suivi non comparative OCTAVE OPEN (en cours)

Méthodologie

Etude Octave Open	
Type de l'étude	Etude clinique de suivi, non comparative, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Première visite du premier patient : 01/10/2012. Date de cut-off intermédiaire : 08/07/2016. L'étude est toujours en cours actuellement
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : évaluer la tolérance du tofacitinib chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique active modérée à sévère. <u>Objectifs secondaires</u> : évaluer l'efficacité et l'impact sur la qualité de vie du tofacitinib chez ces patients.
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients inclus dans les études d'induction (OCTAVE 1 ou OCTAVE 2) répondant aux critères suivants après les 8 semaines de traitement : <ul style="list-style-type: none"> o absence de réponse clinique. o absence d'amélioration du sous-score endoscopique. - Patients inclus dans l'étude de maintien OCTAVE Sustain et répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o avoir terminé les 52 semaines de l'étude o ou être sortis de l'étude précocement pour cause d'échec au traitement. <p>L'échec était défini par une augmentation du score Mayo ≥ 3 par rapport au score initial et par une augmentation du sous-score de saignement rectal ≥ 1, une augmentation du sous-score endoscopique ≥ 1, donnant un sous-score endoscopique absolu ≥ 2 après un traitement minimal de 8 semaines dans l'étude.</p>
Cadre et lieu de l'étude	215 centres dans 31 pays dont 8 centres en France (soit 29 patients).
Produits étudiés	Les patients ont tous reçu le tofacitinib. La posologie a été de 10 mg x2/j sauf chez les patients en rémission où elle a été de 5 mg x2/j.
Critère de jugement principal	N/A
Critères secondaires	<p>Effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence et la sévérité des événements et effets indésirables. - Incidence des infections graves. - Proportion de patients ayant eu recours aux hypolipémiants. <p>Pour l'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rémission aux mois 2, 12, 24 et 36 - Rémission PMS (score Mayo partiel ≤ 2, sans aucun sous-score > 1). - Cicatrisation endoscopique de la muqueuse colique aux mois 2, 12, 24 et 36
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été établie, de manière empirique comme suit : approximativement 900 patients étaient attendus : 460 patients provenant de l'étude de maintien OCTAVE Sustain sous l'hypothèse d'un taux d'entrée dans l'étude de suivi de 78% et 440 patients provenant des études d'induction OCTAVE 1 et OCTAVE 2, sous l'hypothèse que 38% des patients de ces trois études n'allaient atteindre ni le critère de réponse clinique ni le critère de d'amélioration endoscopique.
Méthode d'analyse des résultats	L'étude a été conçue pour évaluer de façon descriptive la tolérance long-terme au tofacitinib globalement et par groupe de traitement. Tous les critères d'efficacité ont été considérés comme secondaires ou exploratoires dans le protocole.

Résultats (analyse intermédiaire)

La durée moyenne de traitement a été de 338 jours dans le groupe tofacitinib 5 mg et 369 jours dans le groupe tofacitinib 10 mg (pas de groupe contrôle).

L'incidence des EI a été de 37,2% dans le groupe tofacitinib 5 mg et 44,2% dans le groupe tofacitinib 10 mg. Les plus fréquents ont été les infections et infestations (respectivement 17,9% et 20,3%), les affections gastro-intestinales (respectivement 5,8% et 12,0%), les anomalies biologiques (respectivement 7,1% et 10,4%), les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (respectivement 4,5% et 9,4%), les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (respectivement 4,5% et 5,1%) et les affections métaboliques et nutritionnelles (respectivement 2,6% et 5,4%).

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'au moins un événement indésirable a été de 4,5% dans le groupe tofacitinib 5 mg et 12,1% dans le groupe tofacitinib 10 mg. Parmi ces patients, 2,6% des patients du groupe tofacitinib 5 mg et 3,8% dans le groupe tofacitinib 10 mg l'ont arrêté pour effets indésirables.

Trois patients du tofacitinib 10 mg sont décédés dont deux au cours de l'étude et un après l'arrêt du traitement. Un seul de ces décès (angiosarcome hépatique) a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Une infection à Herpes zoster a été observée chez 4,5% des patients du groupe tofacitinib 5 mg et chez 4,4% des patients du groupe tofacitinib 10 mg. Un cas a été considéré comme grave.

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies.

Sur l'ensemble de l'expérience thérapeutique disponible avec tofacitinib, les infections les plus fréquemment rapportées étaient les rhinopharyngites, qui sont survenues chez 18,2 % des patients (211 patients) et le taux d'incidence global des infections était de 60,3 événements pour 100 patient-années (concernant 49,4 % des patients ; pour un total de 572 patients).

Plusieurs risques particuliers d'effets indésirables graves font l'objet de mises en garde et précautions d'emploi. Elles concernent notamment les risques suivants :

- Infections :
 - o chez les patients âgés, diabétiques ou ayant été exposés à la tuberculose ou ayant résidé ou voyagé dans des régions où elle est endémique ;
 - o les patients japonais ou coréens, ayant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³ ou traités par 10 mg x2/j, car l'incidence du zona semble être majorée ;
 - o les patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques ;
 - o en cas de lymphopénie (< 750 cellules/mm³).
 - o en cas d'association avec les agents biologiques (tels que les antagonistes du TNF et les immunosuppresseurs puissants).
- Tumeurs malignes et affections lymphoprolifératives :
 - o des lymphomes ont été observés chez des patients traités avec tofacitinib. L'effet de tofacitinib sur le développement des lymphomes est incertain.
 - o d'autres tumeurs malignes ont été observées au cours des études cliniques et lors de la période post-commercialisation, telles que cancer du poumon, cancer du sein, mélanome, cancer de la prostate et cancer du pancréas. L'effet de tofacitinib sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.
 - o le risque de cancer cutané non mélanomateux (CCNM) peut être supérieur chez les patients traités par 10 mg x2/j de tofacitinib que chez ceux traités par 5 mg x2/j.
- Perforations gastro-intestinales chez les patients ayant des antécédents de diverticulite, ou prenant des corticostéroïdes et/ou des AINS de façon concomitante.

Plusieurs paramètres biologiques doivent être surveillés et conditionnent la prescription du tofacitinib :

- o Enzymes hépatiques : des précautions doivent être prises lors de l'initiation du traitement avec tofacitinib chez les patients ayant des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) en particulier en cas d'administration concomitante avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques tels que le MTX.
- o Neutropénie : il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant une NAN inférieure à 1 000 cellules/mm³.
- o Hémoglobinémie : il n'est pas recommandé d'initier le traitement avec tofacitinib chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL.

- Surveillance des lipides : le tofacitinib a été associé à des élévations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL).

8.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Des modifications mineures ont été apportées au plan de gestion des risques approuvé pour la polyarthrite rhumatoïde. Pour rappel, l'ensemble des risques suivis sont rappelés dans le tableau ci-après.

Tableau 10 : PGR

Risques importants identifiés	Infection grave
	Réactivation du virus VZV
	Diminution du nombre de neutrophiles et neutropénie
	Diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie
	Diminution du nombre de globules rouges et anémie
	Elévation du taux de lipides et lipidémie
	Cancer de la peau non-mélanome
	Elévation des transaminases et potentielle insuffisance hépatique iatrogène
Risques importants potentiels	Tumeur maligne
	Risque cardiovasculaire
	Perforation gastro-intestinale
	Pneumopathie interstitielle
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
	Immunosuppression (lorsque tofacitinib est administré en association à des DMARD biologiques et certains immunosuppresseurs)
	Augmentation du risque d'apparition d'événement indésirable (lorsque tofacitinib est administré en association au MTX)
	Infection primaire à la suite d'une vaccination
	Augmentation de l'exposition à tofacitinib lorsque l'administration est associée à un inhibiteur du CYP3A4 et/ou CYP2C19
	Utilisation hors-AMM (notamment l'arthrite juvénile idiopathique)
	Augmentation de l'incidence et de la sévérité des événements indésirables chez le sujet âgé
Informations manquantes	Impact sur les femmes enceintes et sur les fœtus
	Utilisation durant l'allaitement
	Impact sur l'efficacité vaccinale et utilisation de vaccins vivants ou atténués
	Utilisation chez des patients PR atteints d'une insuffisance hépatique légère, modère ou sévère
	Utilisation chez des patients PR atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère
	Utilisation chez des patients atteints d'une hépatite B ou d'une hépatite C
	Utilisation chez des patients présentant un taux de transaminases élevé
Utilisation chez des patients présentant une tumeur maligne	

08.3 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée uniquement dans les études d'induction à l'aide de trois questionnaires génériques (SF-36, EQ-5D et questionnaire WPAI) et un questionnaire spécifique de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (questionnaire IBDQ), en tant que critère de jugement exploratoire.

Dans les deux études, réalisées en double aveugle, une amélioration de la qualité de vie a été suggérée dans le groupe tofacitinib par rapport au placebo. Mais, compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse (sans gestion de l'inflation du risque alpha) et de la durée trop limitée (8

semaines) de cette évaluation, ces données ne permettent pas de conclure à une amélioration de la qualité de vie.

Les résultats d'une étude ayant comparé le profil de tolérance du tofacitinib (XELJANZ) prescrit en association au méthotrexate à celui d'un anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés d'au moins 50 ans et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, a fait l'objet d'une communication de la FDA le 25/02/2019¹⁸. Une augmentation du risque d'embolie pulmonaire et de décès chez les patients traités par 10 mg x2/j de tofacitinib a été observée par rapport à ceux traités par 5 mg x2/j de tofacitinib ou par un anti-TNF. La posologie de 10 mg x2/j n'a pas l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde mais est recommandée dans la rectocolite hémorragique les huit premières semaines de traitement, la dose d'entretien étant ensuite de 5 mg x2/j. Il est recommandé¹⁹ de consulter un médecin en cas de symptômes inhabituels et/ou pouvant évoquer une embolie pulmonaire (essoufflement soudain ou difficulté à respirer, douleur dans la poitrine ou le dos, crachat de sang, transpiration excessive, peau moite ou bleuâtre).

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation du tofacitinib (XELJANZ 5 et 10 mg), comprimés administrés par voie orale, dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez des patients en échec d'au moins un traitement conventionnel ou en échec aux anti-TNF repose sur trois études contrôlées et une étude ouverte de tolérance au long cours, en cours.

Efficacité

Pour l'induction d'une rémission : deux études de phase III, contrôlées, randomisées, double-aveugle ont comparé tofacitinib 10mg x2/j au placebo selon une méthodologie similaire (OCTAVE 1 et OCTAVE 2). Ces études ont randomisé 1 139 patients dont 905 patients dans le groupe tofacitinib et 234 patients dans le groupe placebo. Dans l'étude OCTAVE 1, les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement conventionnel [par aminosalicylés (93,5%) et/ou par corticoïdes (90,6%) et/ou par immunosuppresseur (76,1%)], et un traitement par anti-TNF dans 53,3% des cas. Parmi l'ensemble des patients de l'étude, 80,6% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 74,9% en échec aux corticoïdes, 74,1% en échec après immunosuppresseur et 51,3% en échec d'anti-TNF. Dans l'étude OCTAVE 2, les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement conventionnel [par aminosalicylés (92,1%) et/ou par corticoïdes (90,0%) et/ou par immunosuppresseur (71,7%)] et un traitement par anti-TNF dans 55,3% des cas. Parmi l'ensemble des patients de l'étude, 71,9% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 71,3% en échec aux corticoïdes, 69,5% en échec après immunosuppresseur et 52,1% en échec d'anti-TNF.

Après 8 semaines de traitement :

- la proportion de patients ayant eu une rémission (critère de jugement principal) a été plus élevée dans les groupes tofacitinib que dans le groupe placebo :
 - o dans l'étude OCTAVE 1 : cette proportion a été de 18,5% dans le groupe tofacitinib et de 8,2% dans le groupe placebo, soit une différence de 10,3%, IC_{95%} [4,3 ; 16,3], p=0,0070.
 - o dans l'étude OCTAVE 2 : cette proportion a été de 16,6% dans le groupe tofacitinib et de 3,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 13%, IC_{95%} [8,1 ; 17,9], p=0,0005.
- la proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib que dans le groupe placebo :

¹⁸ Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): safety communication – Safety trial finds increased risk of blood clots in the lungs and death with higher dose in rheumatoid arthritis patients. FDA. Drug Safety communication. Posted 02/25/2019. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM632016>

¹⁹ Xeljanz (tofacitinib) : risque accru d'embolie pulmonaire lors de l'utilisation à des doses élevées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. ANSM. Point d'information, 20/03/2019.

- dans l'étude OCTAVE 1 : cette proportion a été de 31,3% dans le groupe tofacitinib et de 15,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 15,7%, IC_{95%} [8,1 ; 23,4], p=0,0005.
- dans l'étude OCTAVE 2 : cette proportion a été de 28,4% dans le groupe tofacitinib et de 11,6% dans le groupe placebo, soit une différence de 16,8%, IC_{95%} [9,5 ; 24,1], p=0,0002.

Pour le maintien de la rémission : les patients inclus dans les études d'induction et ayant eu une réponse clinique (critère de jugement secondaire) à la semaine 8 ont été inclus dans l'étude de phase III OCTAVE Sustain, contrôlée, randomisée, double-aveugle qui a comparé tofacitinib à ceux du placebo. Ont été randomisés 593 patients dont 198 dans le groupe tofacitinib 5 mg x2/j, 197 dans le groupe tofacitinib 10 mg x2/j et 198 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 179 patients étaient en rémission à l'inclusion.

Après 52 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu une rémission (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 5mg (34,3%) que dans le groupe placebo (11,1%), soit une différence de 23,2%, IC_{95%} [15,3 ; 31,2], p<0,0001. De même, cette proportion a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 10mg (40,6%) que dans le groupe placebo (11,1%), soit une différence de 29,5%, IC_{95%} [21,4 ; 37,6], p<0,0001.

La supériorité du tofacitinib à ces deux posologies versus placebo a également été mise en évidence sur les critères de jugement secondaires « cicatrisation muqueuse à la semaine 52 » et « proportion de patients en rémission prolongée sans corticoïdes chez les patients en rémission à l'inclusion aux semaines 24 et 52 » sachant que ces deux critères ont été analysés avec une méthode appropriée de gestion du risque alpha.

Des analyses en sous-groupes, à caractère exploratoire, n'ont pas mis en évidence de différence entre les résultats selon que les patients aient ou non été en échec aux anti-TNF à l'inclusion. Dans les études d'induction, l'amélioration de la qualité de vie a été en faveur du tofacitinib par rapport au placebo après 8 semaines de traitement (critère secondaire à caractère exploratoire). Elle n'a pas été évaluée en revanche dans l'étude de maintien de la rémission.

Effets indésirables

La tolérance du tofacitinib a été similaire à celle observée dans la PR. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg au cours des études d'induction ont été des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies.

Au cours des 2 études d'induction et de l'étude d'entretien, l'effet indésirable grave le plus fréquent a été l'aggravation de la RCH.

Concernant le risque infectieux, au cours des études d'induction de 8 semaines, les proportions de patients ayant eu des infections ont été de 21,1 % (198 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg x2/j contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien, de 52 semaines, ces proportions ont été de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg x2/j et de 39,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg x2/j contre 24,2 % (48 patients) dans le groupe placebo.

Par ailleurs, selon le RCP mis à jour récemment, les patients traités par 10 mg x2/j de tofacitinib, ainsi que les patients japonais ou coréens, les patients ayant une NAL inférieure à 1000 cellules/mm³ ainsi que ceux atteints de PR de longue date et ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques pourraient présenter un risque accru de zona sous tofacitinib.

Les risques carcinogènes et cardiovasculaires sont des risques importants potentiels avec ce médicament.

Le recul d'utilisation reste faible et les données à long terme sont limitées. Le PGR, commun à la PR, prévoit le suivi de risques identifiés importants (infections, réactions d'hypersensibilité et neutropénie), de risques potentiels importants (maladies inflammatoires digestives telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, événements majeurs cérébraux/cardiovasculaires et cancers). Les données manquantes concernent notamment la sécurité à long terme, la femme enceinte et allaitante, les patients de plus de 75 ans ainsi que ceux ayant une fonction hépatique ou rénale altérée.

Discussion :

La méthodologie des trois études est de bonne qualité (contrôlée, randomisée, double aveugle, choix des critères d'inclusion). Dans l'étude de maintien de la rémission, le critère de jugement « maintien de la rémission sans corticoïdes », pertinent dans cette maladie, a été un critère de jugement secondaire mais analysé avec gestion du risque alpha, ce qui est acceptable (cf. réserves formulées dans le non-respect des guidelines européens dans l'EPAR).

Le tofacitinib à la posologie de 10 mgx2/j a démontré qu'il était plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission et la maintenir (jusqu'à 52 semaines à la posologie de 5 ou 10 mgx2/j) chez des patients en échec (inefficacité ou intolérance) à un traitement conventionnel ou à un traitement par anti-TNF. Selon des analyses en sous-groupes, prévues au protocole, ce résultat ne dépendrait pas du fait que les patients aient été ou non en échec aux anti-TNF à l'inclusion. Néanmoins, ces analyses, à caractère exploratoire, ne permettent pas de tirer de conclusion solide.

Chez les patients naïfs d'anti-TNF (50% des effectifs) la pertinence de la comparaison au placebo n'a pas été jugée acceptable par la Commission dans un contexte où une comparaison aux anti-TNF était réalisable. Il n'est donc pas possible d'apprécier et de quantifier la place du tofacitinib dans la stratégie thérapeutique en 2^{ème} ligne de traitement, ce qui est regrettable²⁰.

En 3^{ème} ligne de traitement, chez les patients en échec aux traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes immunosuppresseurs) et aux anti-TNF (50% de patients), on ne dispose pas de donnée clinique ayant comparé tofacitinib au védolizumab. Néanmoins, la Commission considère que l'absence de comparaison directe est acceptable, en raison du développement concomitant de ces 2 médicaments.

L'efficacité et le profil de tolérance du tofacitinib restent mal établies au long cours dans la RCH avec une durée limitée à 52 semaines dans l'étude de maintien de la rémission. Les résultats définitifs de l'étude ouverte compléteront utilement les données disponibles.

L'effet sur la qualité de vie reste à établir dans un contexte où XELJANZ est le premier médicament à administration par voie orale.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles versus placebo et tenant compte des phénomènes d'échappements observés avec les traitements de la rectocolite hémorragique, le tofacitinib est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié uniquement en 3^{ème} ligne, comme ENTYVIO, chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF. En l'absence de comparaison aux anti-TNF, tofacitinib n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert en 2^{ème} ligne.

08.5 Programme d'études dans la rectocolite hémorragique

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs du traitement médicamenteux sont après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïdes et l'amélioration de la qualité de vie. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence.

En 3^{ème} ligne de traitement chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, le védolizumab (ENTYVIO) est la seule alternative.

²⁰ Cf. avis de la Commission du 07/01/2015 rendu pour ENTYVIO dans le traitement de la RCH.

Le traitement chirurgical, à l'origine de complications graves et de nature à altérer la qualité de vie, est envisagé essentiellement dans les formes de RCH invalidantes réfractaires aux médicaments ou en cas de complications aiguës graves (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

Place de XELJANZ dans la prise en charge des patients atteints de RCH

En 3^{ème} ligne de traitement : chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, le tofacitinib représente une alternative au vedolizumab. Le choix, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration différentes de ces deux médicaments et de leur profil de tolérance (tofacitinib : voie orale en 2 prises par jour avec nécessité d'une surveillance biologique régulière ; vedolizumab : voie parentérale par perfusion IV suivi de perfusions supplémentaires à 2, 6 semaines puis toutes les 8 semaines).

En 2^{ème} ligne de traitement : en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, compte tenu :

- du besoin médical actuellement couvert par les anti-TNF,
- de l'absence de comparaison directe du tofacitinib à un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable,

la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) n'a pas de place dans cette situation clinique. Les patients ayant une colite grave relèvent d'une prise en charge médico-chirurgicale où le tofacitinib n'a pas de place.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie dans les domaines physique, psychique et social et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.

► XELJANZ (tofacitinib) est un traitement symptomatique de la RCH.

► Rapport efficacité/effets indésirables :

- En 2^{ème} ligne : compte tenu de l'absence de donnée ayant comparé XELJANZ à un anti-TNF, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être évalué.
- En 3^{ème} ligne : la supériorité du tofacitinib en comparaison au placebo a été démontrée en termes d'induction de la rémission clinique à 8 semaines et de maintien de cette rémission jusqu'à 52 semaines, avec une quantité d'effet modérée mais cliniquement pertinente. Les données de tolérance sont actuellement limitées. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Alternatives médicamenteuses :

- En 2^{ème} ligne, chez les patients en échec du traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF, les alternatives médicamenteuses sont trois anti-TNF : adalimumab, infliximab et golimumab.
- En 3^{ème} ligne, chez les patients en échec des anti-TNF, il existe une alternative médicamenteuse : ENTYVIO (vedolizumab).

► Place dans la stratégie thérapeutique :

- En 2^{ème} ligne de traitement : en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, compte tenu :
 - o du besoin médical actuellement couvert par les anti-TNF,
 - o de l'absence de comparaison directe du tofacitinib à un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable,
 la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) n'a pas de place.
- En 3^{ème} ligne de traitement, chez les patients en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF, le tofacitinib représente une alternative au vedolizumab.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la RCH, maladie inflammatoire chronique, invalidante, à l'origine de complications graves et d'une altération marquée de la qualité de vie ;
- du besoin médical couvert en 2^{ème} ligne et de l'absence de donnée comparant tofacitinib et anti-TNF ;
- du besoin médical mal couvert en 3^{ème} ligne chez les patients en échec du traitement conventionnel et à un traitement par anti-TNF et de la réponse partielle au besoin identifié, comme ENTYVIO, avec un impact attendu modéré sur la morbidité en comparaison au placebo, sans effet établi sur la qualité de vie au long cours ;
- et sachant que l'administration par voie orale de XELJANZ et sa disponibilité en ville peuvent simplifier l'accès au traitement qui nécessite néanmoins, contrairement à ENTYVIO, un suivi biologique régulier ;
- La réponse au besoin de santé publique identifié que pourrait apporter XELXANZ, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire, ne devrait donc être que très limitée, essentiellement aux patients en échecs aux anti-TNF alpha et en alternative au vedolizumab ;

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 dans le traitement de la RCH active modérée à sévère est important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et au traitement par anti-TNF.

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 seulement 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 au traitement conventionnel et à un agent biologique et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XELJANZ dans le traitement de la RCH active modérée à sévère est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNF), au regard des alternatives existantes.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Patients en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) et anti-TNF

Compte tenu :

- des résultats des études OCTAVE 1, 2 et OCTAVE Sustain démontrant un bénéfice clinique en comparaison au placebo en termes d'induction de la rémission clinique à 8 semaines et de maintien de cette rémission jusqu'à 52 semaines chez des patients en échec du traitement conventionnel ou par anti-TNF, avec une quantité d'effet modérée et du profil de tolérance connu du tofacitinib ;
- de l'absence de donnée clinique en 2ème ligne de traitement ayant comparé XELJANZ à un anti-TNF ;
- du fait que XELJANZ représente une nouvelle alternative (par voie orale) en 3ème ligne de traitement, chez les patients en échec au traitement conventionnel et à un traitement par anti-TNF ;

la Commission de la transparence considère que la XELJANZ (tofacitinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) du traitement conventionnel et des anti-TNF.

10.2.2 Patients naïfs d'anti-TNF

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de XELJANZ faisant l'objet d'une demande de prise en charge par le laboratoire est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère chez les patients en échec au traitement par immunosuppresseur, corticoïde et anti-TNF.

Estimation/conclusion

Sur la base des éléments suivants :

- le taux de prévalence de la RCH est de 96 pour 100 000 habitants. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 01/01/2018 (67 186 638, 52 405 723 adultes), la population française âgée de 18 ans et plus ayant une RCH peut être estimée à 50 309 patients. Une analyse des bases de données médico-administratives PMSI/SNIIRAM fait état de 109 889 patients atteints de RCH en France²¹.
- selon l'avis CT d'ENTYVIO en date du 07/01/2015 :
 - o 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF. Parmi les patients traités par anti-TNF, 30% seraient en échec primaire d'un anti-TNF
 - o et 30% en échec secondaire à 1 an ; la population de patients intolérants n'étant pas quantifiable.
- Selon l'avis de SIMPONI (golimumab) en date du 19/02/2014, aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF. Le nombre de patients ayant une RCH active, modérée à sévère en échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs avait été estimé à moins de 10 000 patients.

²¹ Kirchesner J, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009–2014. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:37–49.

- aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.
- une proportion de patients en échec à un anti-TNF bénéficiera de diverses stratégies, actuellement mises en place en pratique clinique courante, d'optimisation de leurs traitements anti-TNF : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF) et que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

La population cible de XELJANZ dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec de traitement par les immunosuppresseurs, les corticoïdes et/ou les anti-TNF est inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec aux immunosuppresseurs, corticoïdes et anti-TNF est moindre et serait de l'ordre de 5 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication (rectocolite hémorragique), la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.