

SYNTHESE

Dépistage de la tuberculose latente via un test de détection de la production d'interféron gamma (IGRA) avant initiation d'un traitement par un médicament de la classe des anti-JAK, dont SOTYKTU® (deucravacitinib)

Validée par le Collège le 28 novembre 2024

L'essentiel

- Les médicaments de la classe pharmacologique des anti-JAK (dont le deucravacitinib) présentent un surrisque de survenue d'infections graves dont la tuberculose (contraction ou réactivation de l'infection tuberculeuse latente).
- Un dépistage de la tuberculose, et plus particulièrement de l'infection tuberculeuse latente, est donc requis avant initiation d'un traitement par médicament anti-JAK (dont le deucravacitinib).
- Dans ce contexte, ce dépistage de l'infection tuberculeuse latente peut être réalisé par un test de détection de la production d'interféron gamma (IGRA) avant initiation d'un traitement par anti-JAK, tout comme les traitements par médicaments anti-TNF alpha.

Contexte

L'infection tuberculeuse latente

La tuberculose est une maladie contagieuse dans sa forme pulmonaire, dont la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'agent infectieux conduit à la présence de deux entités : l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la tuberculose active ou maladie (TM). En France, il existe d'importantes variations interrégionales, l'incidence la plus élevée se situe en Ile-de-France et en Guyane, chez les personnes migrantes originaires d'Afrique subsaharienne et les sans domicile fixe (1).

Le diagnostic de l'ITL a longtemps reposé sur l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). Ce test consiste en l'injection par un soignant d'un mélange d'antigènes mycobactériens dont la calibration est peu reproductible révélant un contact antérieur avec une mycobactérie grâce à une réaction d'hypersensibilité retardée liée à la réponse cellulaire lymphocytaire T mémoire, lue à la 72^{ème} heure. Ce test est peu spécifique au *M. tuberculosis*. De plus, une réaction avec les antigènes de *M. bovis* et de certaines autres mycobactéries atypiques est également possible (2, 3).

Tests de détection de la production d'interféron gamma

Depuis plus de deux décennies, deux tests biologiques, réalisés en laboratoire de biologie médicale, ont été développés :

- le test Quantiferon-TB-Gold In-Tube® (QFT-GIT) devenu le QF-TB-Gold-Plus ;
- le test T-SPOT.TB® (TSPOT-TB).

Ces deux tests reposent sur le même principe : la mesure de la production d'interféron gamma par les lymphocytes T après stimulation par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (ESAT-6 et CFP-10). La production d'interféron gamma est mesurée par test Elisa ou Elispot en 24H. Les tests IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay*) ne génèrent pas de faux-positifs en présence du BCG ou de la plupart des autres mycobactéries de l'environnement et restent valides en cas d'immunodépression.

Le dépistage de l'infection tuberculeuse latente par test IGRA est systématiquement indiqué avant la mise en route d'un traitement par un anti-TNF alpha et ce, chez tous les patients, selon un avis de la HAS publié en 2006 (4) et confirmé en 2015 (5).

SOTYKTU® (deucravacitinib) et médicaments anti-JAK

Le SOTYKTU® appartient à la classe pharmacologique des anti-JAK (Janus kinase). Il inhibe de manière sélective l'enzyme TYK2 qui appartient à la famille des JAK entraînant un blocage des voies de signalisation de l'interleukine-23 (IL-23) et de l'interleukine-12 (IL-12), elles-mêmes induisant la production d'IL-17 et d'interféron gamma, cytokines fortement impliquées dans diverses pathologies inflammatoires (comme la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique, ou le psoriasis par exemple), ou dans la lutte contre les mycobactéries, dont le *Mycobacterium tuberculosis*. Notons que la survenue d'infections à *Mycobacterium tuberculosis* a également été décrite chez des patients déficients pour l'enzyme TYK-2 (6).

Les patients sous traitement par SOTYKTU® (deucravacitinib) auraient une capacité réduite de lutte contre les infections aux mycobactéries, en lien avec un déficit immunitaire exposant la/le patient à un risque de contraction/réactivation de la tuberculose, une maladie infectieuse transmissible liée au *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch).

Par ailleurs, une réévaluation des anti-JAK par le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'EMA (*European Medicines Agency*) a récemment été faite. Le PRAC a conclu que **les anti-JAK présentent un surrisque comparé aux anti-TNF alpha dont des infections graves plus fréquentes sous anti-JAK** et a recommandé des mesures visant à minimiser le risque d'effets secondaires graves associés aux anti-JAK. Ces effets secondaires comprennent des troubles cardiovasculaires, des thromboses, des cancers et des infections graves et opportunistes incluant la tuberculose, les infections à candida et la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (7-9).

Objectif de l'évaluation

La présente évaluation vise à répondre à une demande concernant initialement le remboursement du test IGRA comme test compagnon préconisé avant la mise en route du traitement par SOTYKTU® (deucravacitinib) dans le cadre du dépistage d'une ITL. En effet, il a été recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cette spécialité (paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et dans les mesures courantes de minimisation des risques du PGR (Plan de gestion des risques) du SOTYKTU® (deucravacitinib), la mise en place d'un dépistage préalable de l'infection tuberculeuse latente avant d'entamer un traitement par SOTYKTU® (deucravacitinib).

Toutefois, compte tenu de l'appartenance de SOTYKTU® (deucravacitinib) à la classe pharmacologique des anti-JAK (Janus Kinases) et des résultats de la réévaluation de cette classe par le PRAC de l'EMA, le périmètre de la présente évaluation a été étendu au-delà de SOTYKTU® (deucravacitinib) à l'ensemble des traitements par anti-JAK.

Par conséquent, l'objectif de cette évaluation est d'apprécier l'opportunité de prise en charge par l'Assurance maladie du test de détection de production d'interféron gamma (IGRA) en vue d'un dépistage de l'infection tuberculeuse latente préalablement à l'utilisation d'un traitement par un médicament de la classe des anti-JAK, dont le SOTYKTU® (deucravacitinib) [cas d'un test compagnon].

Il s'agit donc ici, d'une extension d'indication pour les tests IGRA, déjà évalué par la HAS en 2006 et 2015, afin d'envisager le remboursement du test au même titre que ce qui avait été précédemment évalué pour la mise en route d'un traitement par anti-TNF alpha. Le périmètre envisagé consiste principalement à évaluer si un traitement par un anti-JAK possède un risque accru de TM à partir d'ITL ou de primo-infection tuberculeuse par rapport à la population générale, de manière similaire aux médicaments appartenant à la classe des anti-TNF alpha.

Méthode

Recherche bibliographique

La recherche bibliographique avait pour objectif d'identifier les publications portant sur :

- les données permettant d'estimer si un traitement par un anti-JAK possède un risque accru de tuberculose ou de réactivation d'une tuberculose latente similaire aux médicaments appartenant à la classe des anti-TNF alpha :
 - lien entre anti-JAK et tuberculose,
 - profil de sécurité des anti-JAK,
 - comparaison entre les effets indésirables des anti-JAK et des anti-TNF alpha,
 - plan de gestion de risque commun aux anti-JAK et celui du deucravacitinib,
 - profil de sécurité du deucravacitinib,
 - plan de gestion de risque du deucravacitinib ;
- les conditions de réalisation de la technique :
 - utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente.

La méthode détaillée de la recherche documentaire est décrite en Annexe 1 - Stratégie documentaire.

Au total, cinq publications issues de la recherche sur bases ont été retenues pour lecture *in extenso*.

Parmi ces cinq publications, une publication (recommandation) décrivait la détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente.

Sollicitation des parties prenantes

Les organismes représentatifs des quatre disciplines médicales pouvant être impliquées dans la détection de l'infection tuberculeuse latente ont été sollicités :

- Conseil national professionnel d'infectiologie ;
- Conseil national professionnel de dermatologie ;
- Conseil national professionnel de pneumologie ;
- Conseil national professionnel de biologie médicale.

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes, au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹ et selon la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS. À cette fin, une fiche de recueil du point de vue des parties prenantes a été envoyée à ces quatre parties prenantes dont les réponses sont présentées *in extenso*.

Résultats

Réévaluation des médicaments de la classe des anti-JAK

Les anti-JAK sont des immunomodulateurs oraux. Ils inhibent différents isoformes des protéines Janus Kinase (JAK), atténuant la signalisation des interleukines et des interférons, ce qui entraîne une modulation de la réponse immunitaire et inflammatoire (8).

Les anti-JAK sont des substances actives uniques dont la sélectivité vis-à-vis des différentes isoformes de JAK présente quelques différences pouvant affecter l'efficacité et la sécurité clinique de chaque inhibiteur de JAK. Néanmoins, il existe des similitudes entre tous ces inhibiteurs de la Janus Kinase, compte tenu, notamment, d'un mode d'action pharmacodynamique commun, avec une inhibition plus marquée pour JAK1. Cet isoforme est principalement impliqué dans la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires innées à certaines concentrations thérapeutiques.

Toutefois, le rôle exact des voies de JAK spécifiques, leurs implications dans les effets indésirables mentionnés précédemment (dont la contraction/réactivation de la tuberculose), sont mal connus. De plus, l'inhibition des JAK semble impliquer une interaction assez complexe alliant l'appariement des JAK, le type cellulaire et les stimuli cytokiniques. Compte tenu de ces éléments, une notification de sécurité a donc été déclenchée par la Commission européenne (*cf. infra*) pour évaluer si les effets secondaires observés liés aux anti-JAK sont un effet de classe et quel impact cela pourrait-il avoir sur le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques (8).

¹ Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027434015>

1 - Réévaluation des anti-JAK par le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'EMA :

Le 28 janvier 2022, la **Commission européenne (CE) a déclenché une procédure** au titre de l'article 20 du règlement (CE) n°726/2004 sur la base des données de pharmacovigilance concernant les inhibiteurs de la Janus Kinase et a demandé au PRAC de l'EMA (*European Medicines Agency*) d'évaluer l'impact des problèmes de sécurité liés aux maladies cardio-vasculaires, aux maladies thromboemboliques, aux infections graves, aux tumeurs malignes et aux décès recensés concernant les inhibiteurs de JAK utilisés dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des troubles inflammatoires, dont le Xeljanz (tofacitinib), Rinvoq (upadacitinib), Olumiant (baricitinib), Jyseleca (filgotinib) et Cibinqo (abrocitinib), et d'émettre un avis sur la sécurité des inhibiteurs de JAK utilisés dans les troubles inflammatoires.

Cette demande a fait suite aux résultats de l'étude ORAL Surveillance A3921133. Cette étude post-AMM était un engagement du laboratoire *Pfizer* ayant commercialisé le tofacitinib (XELJANZ : un inhibiteur de la Janus Kinase), qui visait à évaluer le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire et atteint de polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère. **Cette étude de phase 3b/4 randomisée, à bras parallèles et ouverte a évalué la sécurité du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg BID) versus un inhibiteur TNF alpha (adalimumab ou étanercept).**

Etude ORAL A3921133

L'étude A3921133 est une étude de phase IIIb/IV (n=4 362 patients) prospective, comparative, randomisée, ouverte, axée sur les événements indésirables et menée en aveugle chez des patients adultes âgés de ≥ 50 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée à sévère et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Elle évaluait la sécurité du tofacitinib 5 mg et du tofacitinib (10 mg deux fois par jour) par rapport à un médicament anti-TNF alpha (type adalimumab ou étanercept), avec une randomisation selon un rapport 1 :1 :1 avec environ 1 400 patients dans chaque bras de traitement. Les facteurs de risque cardiovasculaires (dont les sujets devaient présenter au moins un critère au moment de la sélection) étaient les suivants :

- tabagisme ;
- une hypertension artérielle ;
- un taux d'HDL < 40 mg/dl ;
- les diabétiques de type II ;
- antécédents (ATCD) familiaux de maladie coronarienne prématurée ;
- une maladie extra-articulaire associée à la polyarthrite rhumatoïde qui peut inclure des nodules, le syndrome de Sjögren, une anémie ou des manifestations pulmonaires ;
- ATCD de maladies coronariennes, y compris des ATCD de revascularisation, de pontage coronarien, d'infarctus, d'arrêt cardiaque, d'angor instable et de syndrome coronarien aigu.

En raison d'un signal d'événements thromboemboliques veineux (TEV) dose-dépendant, le traitement par tofacitinib 10 mg deux fois par jour a été interrompu et les patients de ce groupe ont alors reçu une dose de 5 mg deux fois par jour. Pour les patients du groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour, les données collectées avant et après le changement posologique ont été analysées dans leur groupe de traitement randomisé initial.

Avant le début de l'étude, et pour l'ensemble des traitements, 4,7 % à 5,2 % des patients chez qui une **tuberculose latente avait été diagnostiquée** via un test QuantiFERON Gold ou une IDR revenue

positive, avec une radiographie pulmonaire négative et une absence de signes de tuberculose active au moment de la sélection, avaient déjà reçu de l'isoniazide ou une autre prophylaxie antituberculeuse avant la première dose du médicament de l'étude.

Pourtant, dans l'ensemble, 16,8 % à 20,2 % des patients chez qui une tuberculose latente a été diagnostiquée, avaient reçu de l'isoniazide ou une autre prophylaxie antituberculeuse pendant ou après la première dose du médicament à l'étude.

Car en effet, dans les critères d'inclusions de l'étude, les sujets devaient présenter un résultat négatif au dépistage d'une infection tuberculeuse (active ou latente) à la sélection, *via* les éléments suivants :

- a. un test Quantiferon-TB-Gold In-Tube® (QFT-GIT), soit le QF-TB-Gold-Plus négatif réalisé lors du dépistage :**
 - ➔ obligatoire sauf si le sujet avait déjà reçu un traitement adéquat pour une tuberculose active ou latente ou si le test avait déjà été réalisé dans les 3 derniers mois et était négatif,
 - ➔ une IDR négative dont l'induration était < 5 mm à défaut du test Quantiferon-TB-Gold In-Tube® (QFT-GIT), si le laboratoire central n'était pas en mesure d'effectuer le test ou si le test était déclaré indéterminé après au moins deux tentatives successives,
 - ➔ un test QuantiFERON Gold®™ In-Tube chez les sujets vaccinés par le (BCG) ;
- b. une radiographie pulmonaire négative et sans signes évocateurs d'une tuberculose active réalisée, à la sélection ou durant les trois derniers mois ;**
- c. l'absence d'antécédents de tuberculose, sauf chez les sujets :**
 - ➔ présentant un antécédent de tuberculose latente ayant complété un traitement adéquat, ou atteints d'ITL et devaient suivre un traitement adéquat contre la tuberculose latente, sans signes de tuberculose active et une radiographie pulmonaire négative,
 - ➔ les sujets présentant un antécédent de tuberculose maladie, sans signe de maladie active actuelle et ayant complété un traitement adéquat.

Traitement de la tuberculose latente dans l'étude Oral Surveillance A3921133

En cas de tuberculose latente diagnostiquée (c'est-à-dire un test de dépistage de tuberculose positif, une radiographie pulmonaire négative sans signes évocateurs d'une infection tuberculeuse active) au moment de la sélection ou au cours de l'étude devaient soit :

1. avoir reçu un traitement adéquat au préalable ;
2. ou devaient recevoir un traitement prophylactique adéquat en cours.

Aussi, les sujets que l'investigateur a considéré être comme des sujets à haut risque de développer une tuberculose maladie (résidant ou voyageant dans des zones à haut risque de tuberculose) pouvaient commencer un traitement prophylactique à la discrétion de l'investigateur².

Il apparaît donc à ce stade qu'il est difficile d'estimer d'une manière directe le surrisque réel de la contraction/réactivation de la tuberculose latente chez les patients sous anti-JAK en comparaison avec les anti-TNF alpha dans cette étude.

² Pfizer. Phase 3b/4 randomized safety endpoint study of 2 doses of Tofacitinib in comparison to a tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis. Tofacitinib citrate A3921133. Final Protocol Amendment 8, 18-March-2019.

Événements indésirables graves : infections et infestations dans l'étude Oral Surveillance A3921133

Pour toutes les infections, excluant le zona, les taux d'incidence étaient plus élevés avec les deux doses de tofacitinib (anti JAK) par rapport à l'anti-TNF alpha et pour le tofacitinib (anti-JAK) 10 mg vs 5mg deux fois par jour (10).

Tableau 1. Incidence des infections graves dont la tuberculose, rapportée lors des événements indésirables graves survenus au cours de l'étude Oral surveillance.

Incidence des patients ayants présentés des infections	Tofacitinib 5 mg deux fois par jour (N=1 455)	Tofacitinib 10 mg deux fois par jour (N=1 456)	TNFi (N=1 451)
Infections et infestations selon la classe d'organes du système MedDRA			
Infections et infestations	1 036 (71,2)	1 055 (72,5)	930 (64,1)
Tuberculose latente	87 (6,0)	67 (4,6)	91 (6,3)
Tuberculose jugée comme une infection op-portuniste	1 (0,1)	5 (0,3)	5 (0,3)

Aussi, une augmentation dose-dépendante de la survenue des infections graves a été observée avec le tofacitinib par rapport aux médicaments anti-TNF alpha. Les taux d'incidence [IC95 %] des infections graves pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les médicaments anti-TNF alpha étaient respectivement de 2,86 [2,41 ; 3,37], de 3,64 [3,11 ; 4,23] et de 2,44 [2,02 ; 2,92] patients avec des événements pour 100 patients-année. Par rapport aux médicaments anti-TNF alpha, le hazard ratio (HR) pour les infections graves était de 1,17 [0,92 ; 1,50] et de 1,48 [1,17 ; 1,87] pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, respectivement.

Une augmentation de la survenue des infections graves a également été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour par rapport aux médicaments anti-TNF alpha et au tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Les taux d'incidence [IC95 %] de la survenue des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans ont été respectivement de 4,03 [3,02 ; 5,27], de 5,85 [4,64 ; 7,30] et de 3,73 [2,81 ; 4,85] patients avec événements pour 100 patients-année pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour, le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et les médicaments anti-TNF alpha. Par rapport aux médicaments anti-TNF alpha, le hazard ratio de la survenue des infections graves chez les patients âgés de ≥ 65 ans a été de 1,08 [0,74 ; 1,58] et de 1,55 [1,10 ; 2,19] pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, respectivement.

A ce stade, les données sur les taux d'incidences relatifs à la tuberculose seule, suggèrent plutôt un bon rendement au dépistage de l'infection tuberculeuse latente aussi bien par l'IDR que par un test de détection d'interféron gamma, ainsi que sur l'efficacité du traitement préventif proposé.

Au total, il apparaît donc pertinent d'intégrer, parmi les indications des tests de détection de production d'interféron gamma (test IGRA), le dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant initiation d'un traitement par médicament anti-JAK, dont le deucravacitinib. L'IDR à la tuberculine reste indiquée pour le dépistage des ITL.

Autres données d'intérêts dans cette étude

Des baisses confirmées de la NAL (neutrophiles) en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves.

Autres données

Une analyse de sécurité *ad hoc* a rapporté que l'incidence des événements infectieux graves (EIS) non fatals et fatals était plus élevée avec le tofacitinib (XELJANZ) qu'avec l'anti-TNF alpha et que le risque d'événements infectieux graves (non fatals/fatals) avec le tofacitinib (XELJANZ) était encore plus élevé chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes.

En effet, les résultats intermédiaires de cette étude ont été évalués en 2019 dans le cadre d'une procédure de saisine au titre de l'article 20 (EMA/H/A-20/1485) et une analyse préliminaire des résultats finaux a été évaluée dans le cadre d'une procédure de signalement (EPITT 19382) qui s'est achevée en juin 2021.

Le PRAC a conclu que le tofacitinib (XELJANZ) était associé à un risque accru de thrombo-embolie veineuse (TEV) avec un risque d'augmentation de la mortalité. Ce risque repose en partie sur un taux de mortalité plus élevé **due à des infections graves**, notamment chez les patients âgés de 65 ans et plus. De plus, l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et le risque de tumeur maligne étaient plus élevés avec le tofacitinib qu'avec les anti-TNF alpha.

Aucune étude contrôlée randomisée n'a été réalisée avec les autres inhibiteurs de JAK par rapport aux inhibiteurs de TNF alpha pour évaluer spécifiquement les problèmes de sécurité.

Effet de classe des anti-JAK

Compte tenu du mécanisme d'action comparable des anti-JAK et des risques doses dépendants observés avec le tofacitinib par rapport à l'anti-TNF alpha dans l'étude de surveillance ORAL, un effet de classe des inhibiteurs de JAK dans le traitement des troubles inflammatoires chroniques a été proposé.

L'applicabilité des données de sécurité recueillies dans l'étude ORAL à tous les inhibiteurs de JAK approuvés pour le traitement des affections inflammatoires ainsi qu'à toutes les populations cibles de chaque anti-JAK, va dépendre :

- des similitudes existantes entre les populations respectives (la population de l'étude ORAL et les populations couvertes par les indications approuvées des anti-JAK) ;
- de la prise en compte des facteurs favorisant la survenue de ces événements indésirables.

L'extrapolation des résultats de l'étude de surveillance ORAL à l'ensemble des inhibiteurs de JAK dans leurs indications approuvées a été discutée dans le cadre de cette procédure à l'EMA. Aucun résultat d'autres études contrôlées randomisées comparables à celle de surveillance ORAL n'est disponible pour évaluer spécifiquement ces problèmes de sécurité.

La population dans l'étude ORAL incluait des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde sélectionnés sur la base d'un risque cardiovasculaire élevé et d'une durée moyenne de maladie supérieur à dix ans,

ce qui influe sur le degré de généralisation des résultats de l'étude aux populations en ce qui concerne les indications approuvées pour les anti-JAK.

Néanmoins, la population de l'étude ORAL a été toutefois considérée comme un modèle sensible permettant d'identifier les différences potentielles entre les médicaments anti-TNF alpha et les médicaments anti-JAK. Dans le but de mettre en évidence des différences au sein d'une population présentant un risque plus bas, il aurait fallu entreprendre l'étude avec une population de taille plus importante.

Dans l'ensemble, la population de l'étude de surveillance ORAL est considérée comme suffisamment similaire aux populations couvertes par les deux indications de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, permettant ainsi l'extrapolation des données. Les populations cibles des autres troubles rhumatismaux et de la rectocolite hémorragique sont également considérées comme suffisamment similaires, notamment en ce qui concerne les caractéristiques importantes de la maladie et des facteurs de risques de base pour que les données de l'étude de surveillance ORAL soient pertinentes (8, 11).

De ce fait :

- sur la base des données mécanistiques actuellement disponibles, des connaissances actuelles, des profils de sécurité de ces substances, le PRAC a considéré que les principaux événements de sécurité observés pendant le traitement par tofacitinib dans l'étude ORAL Surveillance étaient des effets généraux propres à la classe des anti-JAK. Ce point de vue a également été soutenu par le groupe d'experts *ad hoc* ;
- les anti-JAK sont utilisés pour des indications nécessitant un traitement chronique, exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves peut être cliniquement pertinente ;
- étant donné que les événements de tolérance sont considérés comme des effets propres à la classe et que les facteurs de risque pour ces événements peuvent apparaître dans les populations traitées par n'importe lequel des anti-JAK, le PRAC a conclu que ces préoccupations importantes en matière de tolérance sont pertinentes pour toutes les indications autorisées.

Au total

Sur la base de ces résultats, notamment issus de l'étude ORAL Surveillance spécifiquement conçue pour évaluer l'innocuité du tofacitinib à deux doses (5 mg et 10 mg deux fois par jour) par rapport aux médicaments anti-TNF alpha et qui représente, sur le plan méthodologique, la base de conclusion la plus robuste, il est considéré que :

- les préoccupations de tolérance de l'étude sont des effets indésirables de classe identifiés pour l'ensemble des anti-JAK et sont donc attendus chez les patients avec et sans facteurs de risque ;
- chez les patients sans facteurs de risque, le risque absolu de conséquences graves en matière de tolérance devrait être faible mais n'est pas négligeable et peuvent être très préoccupantes, notamment au vu du traitement à long terme attendu.

Au total, compte tenu des éléments susmentionnés, le PRAC a estimé, dans sa recommandation du 28 octobre 2022, que les médicaments anti-JAK présentent un surrisque de survenue d'infections graves, comparés aux médicaments anti-TNF alpha.

Le PRAC a recommandé la mise en place des mesures visant à minimiser le risque d'effets secondaires graves associés aux anti-JAK, dont la mise en place d'un dépistage préalable de l'ITL avant d'initier un traitement par anti-JAK.

Les recommandations du PRAC ont ensuite été entérinées par l'EMA (23 janvier 2023) puis par la Commission européenne (10 mars 2023), conduisant à la modification des RCP des médicaments anti-JAK afin d'intégrer les mesures de minimisation de risques dont le dépistage préalable de l'ITL.

2 - Réévaluation des anti-JAK par la Commission de la transparence de la HAS

À la suite de l'actualisation des recommandations du PRAC, la Commission de la transparence a également procédé à une réévaluation des médicaments de la classe des anti-JAK (Xeljanz, Rinvoq, Olumiant, Cibinco et Jyseleca), dans plusieurs indications.

Ainsi, dans son avis du 25 octobre 2023 relatif à la réévaluation des médicaments anti-JAK (11), **la Commission de la transparence a indiqué que la prescription des anti-JAK doit se faire dans le strict respect des recommandations du RCP.**

Au total, la réalisation d'un test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente est indiquée avant toute initiation d'un traitement par anti-JAK³.

Evaluation du SOTYKTU® (deucravacitinib)

Evaluation par l'EMA

À l'issue de son évaluation pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM, obtenue le 24 mars 2023), l'EMA a recommandé la mise en place des mesures visant à minimiser le risque d'effets secondaires graves associés à SOTYKTU® (deucravacitinib), **dont la mise en place d'un dépistage préalable de l'ITL avant d'initier le traitement.** Ainsi, cette mesure est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cette spécialité (paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et dans les mesures courantes de minimisation des risques de son Plan de gestion des risques (12).

Le RCP de SOTYKTU® mentionne également les éléments suivants : « Le deucravacitinib ne doit pas être administré aux patients présentant une TB active (voir rubrique 4.3). Le traitement contre la TB latente doit être mis en place avant d'administrer deucravacitinib. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'instaurer un traitement par deucravacitinib chez les patients présentant des antécédents de TB latente ou active, chez lesquels l'administration d'un traitement adéquat ne peut être confirmée. Les patients recevant du deucravacitinib doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme de TB active. »

Evaluation par la Commission de la transparence

En 2023, la Commission de la transparence a évalué le médicament SOTYKTU® (deucravacitinib) dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère, en vue de son remboursement. Ainsi, dans son avis du 22 novembre 2023 (13) relatif à l'évaluation de SOTYKTU® (deucravacitinib), **la**

³ Hors deucravacitinib dont l'évaluation a été réalisée après celle des anti-JAK déjà commercialisés.

Commission de la transparence a indiqué que la prescription de SOTYKTU® doit se faire dans le strict respect des recommandations du RCP.

Au total, la réalisation d'un test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente est indiquée avant toute initiation d'un traitement par SOTYKTU® (deucravacitinib).

Recours au test de détection de production d'interféron gamma (IGRA) pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant initiation d'un traitement par médicament anti-JAK, dont le deucravacitinib

Comme précédemment indiqué, il est rappelé que le dépistage de l'infection tuberculeuse latente est aujourd'hui pris en charge par l'Assurance maladie dans certaines indications pour deux techniques :

- l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ;
- les tests de détection de la production d'interféron gamma (tests IGRA).

A la suite des évaluations précédentes de la HAS (2006 et 2015), il est également rappelé que les tests IGRA sont indiqués et remboursés dans le dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant initiation d'un traitement immunosuppresseur par médicaments anti-TNF alpha (4, 5).

Par ailleurs, considérant que :

- l'utilité clinique des tests IGRA avant initiation de traitements par médicaments anti-JAK est la même qu'avant initiation de traitements par médicaments anti-TNF alpha, à savoir limiter la survenue de réactivation de l'infection tuberculeuse latente induite par ces deux modalités thérapeutiques ;
- les traitements par médicaments anti-TNF alpha et anti-JAK peuvent se succéder dans la prise en charge d'indications communes (rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis en plaques...), renforçant l'intérêt de recourir à un même test de dépistage de l'infection tuberculeuse latente pour améliorer le suivi du patient.

Au total, il apparaît donc pertinent d'intégrer, parmi les indications des tests de détection de production d'interféron gamma (test IGRA), le dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant initiation d'un traitement par médicament anti-JAK, dont le deucravacitinib.

Conditions de réalisation du test immunologique IGRA

Les tests IGRA requièrent de procéder à un prélèvement veineux. Ces tests doivent être réalisés selon les conditions de réalisation définies lors des évaluations HAS de 2006 et de 2015 (4, 5), notamment :

- bien respecter le délai maximum de 12 heures entre le prélèvement sanguin et son utilisation ;
- bien garder le prélèvement sanguin à température ambiante jusqu'à son utilisation ;
- ne pas interpréter sans savoir si une IDR n'a pas été réalisée dans le mois précédent ;
- les comptes-rendus doivent comporter les résultats quantitatifs des tests IGRA et leur interprétation.

En effet, le rendu des résultats chiffrés apparaît effectivement souhaitable en plus de l'interprétation qualitative du fait de l'existence pour les deux tests de phénomènes de conversions et réversions spontanées amenant à considérer l'existence de « zones grises » d'interprétation à proximité du seuil

de positivité du test. Ces zones grises, comprises entre 0,35 et 0,7 UI/mL pour le QFT-GIT (valeur seuil : 0,35 UI/mL) et entre 5 et 7 spots (valeur seuil : 6 spots) pour le T-SPOT.TB, justifient un contrôle immédiat ou à distance en fonction du contexte.

Par ailleurs, des cas de faux-positifs peuvent être observés lors :

- d'une infection à certaines mycobactéries atypiques ;
- la réalisation d'une IDR antérieure ;
- la variabilité du test lorsque la valeur quantitative obtenue est proche du seuil.

Il est rappelé que la mise en place d'un traitement préventif antituberculeux en cas d'un faux-positif conduira à proposer à tort à un sujet asymptomatique un traitement potentiel hépatotoxique à forte induction enzymatique, et qui peut être également associé à un potentiel risque de neuropathie rétro-bulbaire et de neuropathie périphérique.

Conclusions

Compte tenu des éléments suivants :

- le PRAC a conclu, à la suite d'une réévaluation, que les médicaments de la classe pharmacologique des anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires notamment d'infections graves (dont la tuberculose) et de décès toutes causes confondues par rapport aux anti-TNF alpha et que ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des anti-JAK dans les maladies inflammatoires chroniques ;
- le CHMP s'est approprié les nouvelles recommandations du PRAC le 23 janvier 2023 et une décision de la Commission européenne a été rendue le 10 mars 2023 actant ces conclusions ;
- l'avis conditionnel du 25 octobre 2023 de la Commission de la transparence indiquant que la prescription des anti-JAK doit se faire dans le strict respect des recommandations du RCP ;
- le résumé des caractéristiques du produit de l'autorisation de mise sur le marché européenne du SOTYKTU® (deucravacitinib) octroyée le 24 mars 2023 et comportant les mentions suivantes : paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et des mesures courantes de minimisation des risques du PGR (Plan de gestion des risques) du SOTYKTU® (deucravacitinib) indiquant la mise en place d'un dépistage préalable de l'infection tuberculeuse latente avant d'entamer un traitement par SOTYKTU® (deucravacitinib). De son utilisation strictement contre-indiquée en cas de tuberculose active avec des mesures de mises en garde spéciales et des précautions d'emploi du SOTYKTU® (deucravacitinib), telles que le traitement de la TB latente (si dépisté), de la TB active, ou des personnes présentant des antécédents de TB latente. Les patients recevant du deucravacitinib devront également être obligatoirement sous surveillance afin de détecter tout signe de TB active ;
- l'avis du 22 novembre 2023 de la Commission de la transparence indiquant que la prescription du SOTYKTU® (deucravacitinib) devra se faire dans le strict respect des recommandations de son RCP ;
- l'indication remboursée, pour les tests de détection de la production d'interféron gamma, de dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant initiation d'un traitement par médicaments anti-TNF alpha ;
- l'intérêt de recourir au même test de détection de la production d'interféron gamma avant initiation d'un traitement par médicaments anti-TNF alpha ou anti-JAK pour les raisons mentionnées précédemment ;

la HAS est favorable à la prise en charge de l'extension d'indication « dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant initiation d'un traitement par médicaments de la classe des anti-JAK » pour l'acte de détection de production de l'interféron gamma.

Annexe 1 - Stratégie documentaire

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou type d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Les tableaux suivants présentent de façon synthétique les étapes successives des interrogations réalisées dans les bases de données *Medline* et *Embase* via la plateforme Proquest. Pour cette recherche, il a été décidé de ne pas cibler les types de publications (essais, méta-analyses...) lorsqu'il y en avait peu.

Tableau 2. Stratégie de recherche dans les bases de données *Medline* et *Embase*.

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
Tuberculose			
Lien entre la famille thérapeutique du sotyktu® et la tuberculose		01/2018 – 11/2023	16
Etape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("latent tuberculosis") OR EMB.EXACT.EX- PLODE("tuberculosis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Tuberculosis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Latent Tuberculosis") OR MESH.EX- ACT("Tuberculosis -- chemically induced") OR MESH.EXACT("Tuber- culosis") OR EMB.EXACT("tuberculosis") OR Ti,ab("Latent Tuberculosis") OR Ti,ab("Tuberculosis") OR Ti,ab("LTBI")		
ET			
Etape 2	EMB.EXACT.EXPLODE("deucravacitinib") OR Ti,ab("sotyktu") OR Ti,ab("Deucravacitinib") OR Ti,ab("BMS-986165") OR Ti,ab("BMS986165") OR Ti,ab("BMS-98616501") OR Ti,ab("BMS98616501") OR Ti,ab("WHO 11342") OR Ti,ab("WHO11342") OR Ti,ab("tyk2-in-4") OR Ti,ab("GTPL10432") OR Ti,ab("EX-A3154") OR Ti,ab("BDBM50507816") OR Ti,ab("MFCD31715455") OR Ti,ab("NSC825520") OR Ti,ab("s8879") OR Ti,ab("AT18623") OR Ti,ab("NSC-825520") OR Ti,ab("NCGC00687789-01") OR Ti,ab("AC-31543") OR Ti,ab("HY- 117287") OR Ti,ab("CS-0065044") OR Ti,ab("D11817") OR Ti,ab("GTPL 10432") OR Ti,ab("EXA3154") OR Ti,ab("BDBM 50507816") OR Ti,ab("MFCD 31715455") OR Ti,ab("NSC 825520") OR Ti,ab("s 8879") OR Ti,ab("AT 18623") OR Ti,ab("NSC825520") OR Ti,ab("NCGC 00687789-01") OR Ti,ab("AC31543") OR Ti,ab("HY117287") OR Ti,ab("CS0065044") OR Ti,ab("D 11817") OR Ti,ab("N0A21N6RAU") OR Ti,ab("95C5558CF4")		
Lien entre TNFa et tuberculose		01/2018 – 11/2023	197
Etape 1			
ET			
Etape 3	MESH.EXACT("Tumor Necrosis Factor-alpha") OR EMB.EXACT("tu- mor necrosis factor") OR ti,ab("TNFa") OR Ti,ab("TNFalpha") OR Ti,ab("TNF-alpha") OR Ti,ab("TNF alpha") OR Ti,ab("TNF α") OR Ti,ab("TNF-α")		

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
ET			
Etape 4	Ti,ab("reactivat*")		

Tableau 3. Indication d'un test IGRA avant administration d'un anti-JAK.

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
Medline et Embase			
IGRA et Anti-JAK		01/2018 – 01/2024	52
Etape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("interferon gamma release assay") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Interferon-gamma Release Tests") OR Ti,ab,if("Interferon-gamma Release Tests") Ti,ab,if("IGRA") Ti,ab,if("Interferon-gamma Release test*") OR Ti,ab,if("Interferon-gamma Release assay*")		
ET			
Etape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinase Inhibitors") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Janus kinase inhibitor") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Janus kinase") OR Ti,ab,if("janus kinase inhibitor*") OR Ti,ab,if("JAK inhibitor*") OR Ti,ab,if("anti-jak") OR Ti,ab,if("anti jak") OR Ti,ab,if("JAKi")		

Tableau 4. Dépistage de la tuberculose.

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
Medline et Embase			
Dépistage		01/2018 – 11/2023	112
Etape 1	EMB.EXACT.EXPLODE("latent tuberculosis") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Latent Tuberculosis") OR MESH.EXACT("Tuberculosis -- chemically induced") OR MESH.EXACT("Tuberculosis") OR EMB.EXACT("tuberculosis") OR Ti,ab,if("Tuberculosis") OR Ti,ab("LTBI")		
ET			
Etape 2	ti,ab,if("detect*" near "tuberculosis") OR ti,ab,if("detect*" near "LTBI") OR ti,ab,if("detect*" near "TB") OR ti,ab,if("identification" near "tuberculosis") OR ti,ab,if("identification" near "LTBI") OR ti,ab,if("identification" near "TB") OR ti,ab,if("screen*" near "tuberculosis") OR ti,ab,if("screen*" near "LTBI") OR ti,ab,if("screen*" near "TB") OR ti,ab,if("test*" near "tuberculosis") OR ti,ab,if("test*" near "LTBI") OR ti,ab,if("test*" near "TB") OR ti,ab,if("diagnos*" near "tuberculosis") OR ti,ab,if("diagnos*" near "LTBI") OR ti,ab,if("diagnos*" near "TB") OR ti,ab,if("risk*" near "tuberculosis") OR ti,ab,if("risk*" near "LTBI") OR ti,ab,if("risk*" near "TB") OR MJMESH.EXACT("Diagnostic Techniques and Procedures") OR MJMESH.EXACT("Diagnostic Tests, Routine") OR MJEMB.EXACT("sequence analysis") OR EMB.EXACT("diagnostic test") OR EMB.EXACT("latent tuberculosis --		

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
	diagnosis") OR EMB.EXACT("tuberculosis -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Tuberculosis -- diagnosis") OR MESH.EXACT("Latent Tuberculosis -- diagnosis")		
ET			
Etape 3	MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinase Inhibitors") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Janus kinase inhibitor") OR EMB.EXACT("Janus kinase") OR Ti,ab,if("janus kinase inhibitor*") OR Ti,ab,if("anti-jak") OR Ti,ab,if("anti jak")		

Tableau 5. Evènements indésirables.

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
Medline et Embase			
Anti-JAK & TNF- α			
Essais contrôlés		01/2018-12/2023	84
Etape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinases") OR MESH.EXACT.EX- PLODE("Janus Kinase Inhibitors") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Ja- nus kinase inhibitor") OR EMB.EXACT("Janus kinase") OR Ti,ab,if("janus kinase inhibitor*") OR Ti,ab,if("anti-jak") OR Ti,ab,if("anti jak")		
ET			
Etape 2	MESH.EXACT("Tumor Necrosis Factor-alpha") OR EMB.EXACT("tu- mor necrosis factor") OR Ti,ab,if("TNFa") OR Ti,ab,if ("TNFalpha") OR Ti,ab,if ("TNF-alpha") OR Ti,ab,if ("TNF alpha") OR Ti,ab,if ("TNF α") OR Ti,ab,if ("TNF-α")		
ET			
Etape 3	EMB.EXACT("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("contraindica- tion") OR EMB.EXACT("side effect") OR EMB.EXACT("safety") OR MESH.EXACT("Safety") OR EMB.EXACT("adverse event") OR EMB.EXACT("toxicity") OR EMB.EXACT("complication") OR MESH.EXACT("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR MESH.EXACT("Allergy and Immunology") OR MESH.EX- ACT("Contraindications, Drug") OR MESH.EXACT("Long Term Ad- verse Effects") OR MJEMB.EXACT("adverse event") OR MJEMB.EXACT("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Tumor Necrosis Factor-alpha -- adverse effects") OR EMB.EXACT("tumor necrosis factor -- adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("Janus ki- nase inhibitor -- adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Janus Ki- nase Inhibitors -- adverse effects") OR Ti,ab(adverse PRE/0 effect*) OR Ti,ab(adverse PRE/0 reaction*) OR Ti,ab(adverse PRE/0 event*) OR Ti,ab(side PR/0 effect*) OR Ti,ab(side PR/0 reaction*) OR Ti(safe) OR Ti(safe*) OR Ti,ab(undesirable effect*) OR Ti(injurious effect*) OR Ti,ab(complication*) OR Ti,ab(toxic*) OR Ti,ab(contraindicat*) OR Ti,ab(harm*) OR Ti,ab(danger*) OR Ti(risk*)		
Méta-analyses		01/2018-12/2023	129

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
Anti-JAK			
Méta-analyses		01/2018-01/2024	71
Etape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinase Inhibitors") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Janus kinase inhibitor") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Janus kinase") OR Ti,ab,if("janus kinase inhibitor*") OR Ti,ab,if("JAK inhibitor*") OR Ti,ab,if("anti-jak") OR Ti,ab,if("anti jak") OR Ti,ab,if("JAKi")		
ET			
Etape 2	MESH.EXACT("Janus Kinase Inhibitors -- adverse effects") OR MESH.EXACT("Janus Kinases -- adverse effects") OR MESH.EXACT("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR MESH.EXACT("Allergy and Immunology") OR MESH.EXACT("Contraindications, Drug") OR MESH.EXACT("Long Term Adverse Effects") OR MESH.EXACT("Safety") OR EMB.EXACT("adverse event") OR EMB.EXACT("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("Janus kinase -- adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("Janus kinase inhibitor -- side effect") OR EMB.EXACT("Janus kinase inhibitor -- adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("Janus kinase -- side effect") OR EMB.EXACT("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("contraindication") OR EMB.EXACT("side effect") OR EMB.EXACT("safety") OR EMB.EXACT("adverse event") OR EMB.EXACT("toxicity") OR EMB.EXACT("complication")		
Essais contrôlés		01/2018-01/2024	84
Deucravacitinib			
Méta-analyses		01/2018-01/2024	38
Etape 1	MESH.EXACT("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR MESH.EXACT("Allergy and Immunology") OR MESH.EXACT("Contraindications, Drug") OR MESH.EXACT("Long Term Adverse Effects") OR MESH.EXACT("Safety") OR EMB.EXACT("adverse event") OR EMB.EXACT("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("contraindication") OR EMB.EXACT("side effect") OR EMB.EXACT("safety") OR EMB.EXACT("adverse event") OR EMB.EXACT("toxicity") OR EMB.EXACT("complication") OR Ti,ab,if(safe*) OR Ti,ab,if(adverse effect*) OR Ti,ab,if(side effect*) OR Ti,ab,if(adverse reaction*) OR Ti,ab,if(undesirable effect*) OR Ti,ab,if(injurious effect*) OR Ti,ab,if(complication*) OR Ti,ab,if(toxicity) OR Ti,ab,if(toxicities) OR Ti,ab,if(contraindicat*) OR Ti,ab,if(harm) OR Ti,ab,if(danger*) OR Ti,ab,if(poisoning) OR Ti,ab,if(risk*) OR Ti,ab,if(unfavorable) OR Ti,ab,if(Hypersensitivity) OR Ti,ab,if(allergic*) OR Ti,ab,if(anaphylaxis)		
ET			
Etape2	EMB.EXACT("deucravacitinib") OR Ti,ab,if("Deucravacitinib") OR Ti,ab,if("sotyktu") OR Ti,ab,if("BMS-986165") OR Ti,ab,if("BMS986165") OR Ti,ab,if("BMS-98616501") OR Ti,ab,if("BMS98616501") OR Ti,ab,if("WHO 11342") OR Ti,ab,if("WHO11342") OR Ti,ab,if("tyk2-in-4") OR Ti,ab,if("GTPL10432") OR Ti,ab,if("EX-A3154") OR		

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
	Ti,ab,if("BDBM50507816") OR Ti,ab,if("MFCD31715455") OR Ti,ab,if("NSC825520") OR Ti,ab,if("s8879") OR Ti,ab,if("AT18623") OR Ti,ab,if("NSC-825520") OR Ti,ab,if("NCGC00687789-01") OR Ti,ab,if("AC-31543") OR Ti,ab,if("HY-117287") OR Ti,ab,if("CS-0065044") OR Ti,ab,if("D11817") OR Ti,ab,if("GTPL 10432") OR Ti,ab,if("EXA3154") OR Ti,ab,if("BDBM 50507816") OR Ti,ab,if("MFCD 31715455") OR Ti,ab,if("NSC 825520") OR Ti,ab,if("s8879") OR Ti,ab,if("AT 18623") OR Ti,ab,if("NSC825520") OR Ti,ab,if("NCGC 00687789-01") OR Ti,ab,if("AC31543") OR Ti,ab,if("HY117287") OR Ti,ab,if("CS0065044") OR Ti,ab,if("D 11817") OR Ti,ab,if("N0A21N6RAU") OR Ti,ab,if("95C5558CF4")		
Essais		01/2018-01/2024	69
TNF- α			
Méta-analyses		01/2018-01/2024	129
Etape 1	Ti,ab,if("TNFa") OR Ti,ab,if("TNFalpha") OR Ti,ab,if("TNF-alpha") OR Ti,ab,if("TNF α") OR Ti,ab,if("TNF-α") OR Ti,ab,if("TNF inhibitor") OR Ti,ab,if("TNF-inhibitor")		
ET			
Etape 2	EMB.EXACT.EXPLODE("tumor necrosis factor -- adverse drug reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("tumor necrosis factor -- complication") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Tumor Necrosis Factor-alpha -- adverse effects") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Allergy and Immunology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Contraindications, Drug") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Long Term Adverse Effects") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Safety") OR EMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR EMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT.EXPLODE("contraindication") OR EMB.EXACT.EXPLODE("side effect") OR EMB.EXACT.EXPLODE("safety") OR EMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR EMB.EXACT.EXPLODE("toxicity") OR EMB.EXACT.EXPLODE("complication") OR Ti,ab,if(safe*) OR Ti,ab,if(adverse effect*) OR Ti,ab,if(side effect*) OR Ti,ab,if(adverse reaction*) OR Ti,ab,if(undesirable effect*) OR Ti,ab,if(injurious effect*) OR Ti,ab,if(complication*) OR Ti,ab,if(toxicity) OR Ti,ab,if(toxicities) OR Ti,ab,if(contraindicat*) OR Ti,ab,if(harm) OR Ti,ab,if(danger*) OR Ti,ab,if(poisoning) OR Ti,ab,if(risk*) OR Ti,ab,if(unfavorable) OR Ti,ab,if(Hypersensitivity) OR Ti,ab,if(allergic*) OR Ti,ab,if(anaphylaxis)		
Essais		01/2018-01/2024	84

Tableau 6. Plan de gestion des risques & Anti-JAK.

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
Etape 1	MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinases") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Janus Kinase Inhibitors") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Janus kinase inhibitor") OR EMB.EXACT("Janus kinase") OR	01/2018-01/2024	39

Type d'étude / sujet		Période	Nbre de références
Termes utilisés			
	Ti,ab,if("janus kinase inhibitor*") OR Ti,ab,if("anti-jak") OR Ti,ab,if("anti jak")		
ET			
Etape 2	EMB.EXACT("risk management") OR MESH.EXACT("Risk Management") OR Ti,ab("risk management" near "plan") OR ti,ab("risk management") OR Ti,ab("RMP")		

2 - Sites consultés

- Académie nationale de médecine
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM
- Haute Autorité de santé - HAS
- Haut Conseil pour la santé publique - HCSP
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES
- *Advisory Committee on Immunization Practices* - ACIP
- *American College of Obstetricians and Gynecologists* - ACOG
- *Agency for Healthcare Research and Quality* - AHRQ
- *Australian Institute of Health and Welfare* - AIHW
- *American College of Nurse-Midwives*
- *Australian Government - Australian Immunisation handbook*
- *Australian Government - Department of Health*
- *BMJ Best Practice*
- *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC
- *European Centers for Disease Control and Prevention* - ECDC
- *Health Service Executive of Ireland* - HSE
- *Immunisation Advisory Centre* - IMAC
- Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
- *Ministry of Health New Zealand*
- *National Institute for Health and Care Research* - NIHR
- Organisation mondiale de la santé - OMS
- *Public Health England* - PHE
- *Public Health Agency of Canada - National Committee on Immunization*
- Santé publique fédérale de Belgique - SPF

Annexe 2. Retour des parties prenantes

Les organismes professionnels suivants ont été sollicités pour relire la synthèse.

Spécialités	Nom de l'organisme sollicité
Infectiologie	CNP de maladies infectieuses et tropicales
Dermatologie	CNP de dermatologie-vénéréologie
Pneumologie	FF-CNP de pneumologie
Biologie Médicale	CNP de Biologie Médicale

Les parties prenantes sollicitées ont exprimé leurs accords concernant la méthode d'évaluation de manière globale hormis quelques remarques portant essentiellement sur certaines formulations ainsi que de nouvelles précisions qui ont été ajoutés, leurs réponses sont reproduites *in extenso* ci-dessous. Le CNP de biologie n'a pas rendu son avis sur cette évaluation. Toutes les propositions ont été prises en compte dans la version finale de la synthèse.

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Dépistage de la tuberculose latente via un test IGRA (*Interféron-Gamma Release Assay*) avant la mise en route d'un traitement par un anti-JAK, dont SOTYKTU® (deucravacitinib)

Fiche à nous retourner par courrier avant le 16 septembre 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui ☒ Non

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Nous avons répondu non à la question précédente car nous avons de nombreux commentaires qui figurent ci-dessous :

Page 2 : « ... chez les personnes migrantes originaires d'Afrique subsaharienne et les sans domicile fixe »

Page 2 : « Le diagnostic de l'ITL a longtemps été uniquement lié à l'utilisation de reposé sur l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR). »

Page 2 : « Ce test consiste en l'injection par un soignant d'un mélange d'antigènes mycobactériens dont la calibration est peu reproductible et qui révélerait un contact antérieur avec une mycobactérie ... » Commentaire : Quelle référence permet d'utiliser ici le conditionnel ? Cela pourrait dénoter un parti pris en faveur des IGRA non fondé dans le texte

Page 2 : « La production d'interféron gamma est mesurée par test Elisa ou Elispot en 24 heures que l'IDR. Les tests IGRA (Interféron-Gamma Release Assay) ne pas génèrent pas de faux positifs en présence du BCG ou de la plupart des autres mycobactéries de l'environnement et restent valides en cas d'immunodépression » Commentaire : préciser "pour le TSPOT-TB"

Page 3 : « Les patients sous traitement par SOTYKTU® (deucravacitinib) auraient une capacité réduite de lutte contre les infections aux mycobactéries, en lien avec un déficit immunitaire favorisant la contraction/réactivation de la tuberculose, une maladie infectieuse transmissible liée au *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch) ». Commentaire : l'expression « favorisant la contraction » en fait une question d'exposition plus que d'immunodépression ? est-ce la bonne formulation ?

Page 3 : « Le PRAC a conclu que les anti-JAK présentent un surrisque comparé aux anti-TNF alpha » Commentaire : de quel risque parle-t-on ?

A renvoyer par courriel à la HAS - has.seap.secretariat@has-sante.fr

Page 3 : « Il s'agit donc ici d'une extension d'indication pour les tests IGRA, déjà évalué par la HAS en 2006 et 2015, afin d'envisager le remboursement du test ... » Commentaire : cela sort du cadre de cette recommandation, mais si il y a une extension de remboursement, ce dernier doit absolument intégrer l'élargissement de la population relevant d'un dépistage de l'ITL selon l'avis du HCSP de 2018 à savoir les enfants migrants jusqu'à 18 ans (et non 15 ans) et les adultes migrants e 18-40 ans selon les critères détaillés dans l'avis

Page 3 : « un risque accru d'ITL avec une évolution vers la TM plus importante qu'en population générale, ... » Commentaire : il faudrait reformuler : "un risque accru de TM (à partir d'ITL) ou de primo-infection tuberculeuse par rapport à la population générale"

Page 4 : « un risque accru d'ITL ... » Commentaire : de tuberculose ou de réactivation d'une tuberculose latente ?

Page 6 : « Avant le début de l'étude et pour l'ensemble des traitements, 4,7 % à 5,2 % des patients avaient une tuberculose latente confirmée via un ... » Commentaire : diagnostiquée ?

Page 6 : « Dans l'ensemble, 16,8 % à 20,2 % des patients ont reçu de l'isoniazide ou une autre prophylaxie anti-tuberculeuse pendant/après la première dose du médicament à l'étude » Commentaire : on ne comprend pas qui sont ces patients et pourquoi ils ont reçu un traitement antituberculeux, ni leur différence avec les 5% diagnostiqué ITL ci-dessus

Page 6 : « Résultats : des infections graves plus fréquentes sous tofacitinib (Anti-JAK) » Commentaire : est-ce que ce paragraphe n'est pas hors sujet s'il n'est pas question de tuberculose maladie ? Et quid du surrisque de tuberculose maladie dans cette étude ?

Page 7 : « Autres données ...Une analyse de sécurité ad hoc ... » Commentaire : idem, hors sujet ? N'est t il pas possible de récupérer les données sur la tuberculose auprès de l'EMA ou du laboratoire?

Page 8 : « aux populations couvertes par les deux indications de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique, permettant ainsi l'extrapolation des données ... » Commentaire : nous nous en contentons mais cela ne permet pas d'extrapoler les données aux autres patient, nous retirerions

Page 9 : « Au total, compte tenu des éléments susmentionnés, le PRAC a estimé, dans sa recommandation du 28 octobre 2022, que les médicaments anti-JAK présentent un surrisque de survenue d'infections graves, dont la tuberculose (contraction ou réactivation de l'infection tuberculeuse latente), comparés ... » Commentaire : on ne comprend pas d'où est évoqué le surrisque de tuberculose si aucune donnée n'est présentée. S'il n'y en a pas dire que c'est une hypothèse du PRAC sans preuve

Page 10, modifier la phrase : Comme précédemment indiqué, il est rappelé que le dépistage de l'infection tuberculeuse latente est aujourd'hui pris en charge par l'Assurance maladie dans certaines indications pour deux techniques

Page 11 : « Les tests IGRA requièrent uniquement de procéder à un prélèvement veineux ... »

Page 11 : « ne pas interpréter sans savoir si ~~l'~~ une IDR ... »

A renvoyer par courriel à la HAS - has_seap.secretariat@has-sante.fr

Page 12 : « Les patients recevant du deucravacitinib devront également être obligatoirement sous surveillance afin de détecter tout signe de TB active ; ... » Commentaire : il n'est pas fait mention de la surveillance de l'acquisition de TB chez ces patients (primo-infection) ? par IGRA ? à quelle fréquence ?

Page 12 : « dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant la mise en route d'un traitement par médicaments de la classe des anti-JAK » Commentaire : et pendant ?

Nom de l'organisme : CNP-MIT – Pr Albert Sotto

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Dépistage de la tuberculose latente via un test IGRA (*Interféron-Gamma Release Assay*) avant la mise en route d'un traitement par un anti-JAK, dont SOTYKTU® (deucravacitinib)

Fiche à nous retourner par courrier avant le 16 septembre 2024

par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☒ **Oui**

☐ **Non**

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

Je suis en accord avec la conclusion provisoire de ce rapport.

Il y a quelques coquilles à corriger :

page 3/19 : remplacer « des caillots sanguins » par « des thromboses »

page 4/19 : corriger « quarte disciplines » en « quatre disciplines »

page 5/19 : corriger « stimulis cytokiniques » en « stimuli cytokiniques »

page 6/19 : corriger « angine instable » en « angor instable »

Nom de l'organisme : CNP de Dermatologie-Vénéréologie

FICHE DE RECUEIL DU POINT DE VUE DES PARTIES PRENANTES

Dépistage de la tuberculose latente via un test IGRA (*Interféron-Gamma Release Assay*) avant la mise en route d'un traitement par un anti-JAK, dont SOTYKTU® (*deucravacitinib*)

Fiche à nous retourner par courrier avant le 16 septembre 2024
par voie électronique à l'adresse suivante : has.seap.secretariat@has-sante.fr

Êtes-vous d'accord avec la conclusion provisoire du rapport d'évaluation ?

☐ Oui x Non, juste réserves concernant l'IDR cf infra

Si nécessaire, commentaires / précisions à apporter (joindre références bibliographiques / document si besoin) :

D'accord sur le principe de dépister une infection tuberculeuse latente et de la traiter préventivement chez les personnes qui vont être soumises à ce traitement comme dans le cadre des anti-tnf alpha.

Toutefois je pense qu'il faut rappeler que l'intradermo-réaction à la tuberculine reste également indiquée pour détecter une infection tuberculeuse latente y compris dans ce contexte. La Haute autorité de santé en 2015 a précisé que les tests de détection d'interféron gamma n'amélioreraient pas le service rendu par rapport à l'IDR et que le *Tubertest* gardait une utilité dans toutes ses indications.

L'étude Etude ORAL A3921133, dans votre document, ne semble pas décrire de tuberculose dans le suivi des patients traités, ce qui suggère un bon rendement du dépistage de l'infection tuberculeuse latente aussi bien par l'IDR que par un test de détection d'interféron gamma et l'efficacité du traitement préventif proposé.

C'est pourquoi je propose : « Au total, il apparaît donc pertinent d'intégrer, parmi les indications des tests de détection de production d'interféron gamma (test IGRA), le dépistage de l'infection *tuberculeuse* latente avant initiation d'un traitement par médicament anti-JAK, dont le *deucravacitinib*. *L'IDR à la tuberculine* reste indiquée pour le dépistage des ITL ». « Au total, la HAS est favorable à la prise en charge de l'extension d'indication « dépistage de l'infection tuberculeuse latente avant la mise en route d'un traitement par médicaments de la classe des anti-JAK » pour l'acte de détection de production de l'interféron gamma au même titre que l'IDR à la tuberculine »

Nom de l'organisme : Réseau national des Centres de lutte antituberculeuse

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé. Infection tuberculeuse latente : lignes directrices unifiées et actualisées pour la prise en charge programmatique. Genève: OMS; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312054/9789242550238-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Bergot E, Abiteboul D, Andréjak C, Antoun F, Barras E, Blanc FX, *et al.* Recommandations pratiques pour l'utilisation et l'interprétation des tests de détection de l'interféron gamma dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la tuberculose maladie. *Rev Mal Respir* 2018;35(8):852-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2018.08.007>
3. Haute Autorité de Santé. Evaluation des stratégies de dépistage et de repérage précoce de la tuberculose pulmonaire. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460058/fr/evaluation-des-strategies-de-depistage-et-de-reperage-precoce-de-la-tuberculose-pulmonaire-note-de-cadrage
4. Haute Autorité de Santé. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Avis du 13 décembre 2006. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006. https://www.has-sante.fr/jcms/c_490550/fr/rapport-detection-de-l-interferon-gamma
5. Haute Autorité de Santé. Avis n°2015.0047/AC/SEAP du 3 juin 2015 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la modification de la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, proposée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés le 18 novembre 2014, et portant sur les tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de la production d'interféron gamma. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038889/fr/avis-n2015-0047/ac/seap-du-3-juin-2015-du-college-de-la-has-relatif-a-la-modification-de-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-proposee-par-la-cnamts-le-18-novembre-2014-et-portant-sur-les-tests-in-vitro-de-depistage-de-l-infection-tuberculeuse-latente-par-detection-de-la-production-d-interferon-gamma
6. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong XF, Ramírez-Alejo N, Kilic SS, *et al.* Human TYK2 deficiency: mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015;212(10):1641-62. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20140280>
7. European Medicines Agency. EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders, 28 october 2022 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders>
8. European Medicines Agency. Assessment report. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Amsterdam: EMA; 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-a20-1517-c-004214-0048-epar-assessment-report_en.pdf
9. European Medicines Agency. Janus Kinase inhibitors (JAKi). Article 20 procedure. Annex. Scientific conclusions. Amsterdam: EMA; 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-annex-scientific-conclusions_en.pdf
10. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, *et al.* Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81(11):1491-503. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-222405>
11. Haute Autorité de Santé. Réévaluation des anti-JAK dans la dermatite atopique. CIBINQO (abrocitinib) 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimés. OLUMIANT (baricitinib) 2 mg et 4 mg, comprimés. RINVOQ (upadacitinib) 15 mg et 30 mg, comprimés. Réévaluation à la demande de la CT. Adopté par la Commission de la transparence le 25 octobre 2023. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20319_REEVALUATION_ANTI-JAK_DA_AvisDef_CT20319&20329&20325.pdf
12. Agence européenne des médicaments. SOTYKTU 6 mg comprimés pelliculés. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2023. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/sotyktu-epar-product-information_fr.pdf
13. Haute Autorité de Santé. SOTYKTU 6 mg, comprimé pelliculé. Primo-inscription. Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3479043/fr/sotyktu-22112023-avis-ct20403

