

XELJANZ^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

JUIN 2015

Marque de commerce : Xeljanz

Dénomination commune : Tofacitinib

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneur : 5 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tofacitinib est le premier inhibiteur sélectif de la janus kinase (JAK); il bloque ainsi l'activité de certaines cytokines impliquées dans la réponse immunitaire. Il s'agit d'un agent de rémission modificateur de la maladie (ARMM) non biologique qui s'administre par voie orale à raison de 5 mg 2 fois par jour. Ce médicament, « pris en association avec du méthotrexate (MTX), est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave qui ont eu une réponse insatisfaisante au MTX. En cas d'intolérance au MTX, les médecins peuvent envisager l'utilisation de XELJANZ (tofacitinib) en monothérapie ». Plusieurs agents biologiques, de divers mécanismes d'action et pour administration parentérale, figurent sur les listes pour le traitement de cette maladie à certaines conditions : l'abatacept (Orencia^{MC}), l'adalimumab (Humira^{MC}), le certolizumab (Cimzia^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC} et Enbrel^{MC} SureClick^{MC}), le golimumab (Simponi^{MC} et Simponi^{MC} I.V.), l'infliximab (Remicade^{MC}), le rituximab (Rituxan^{MC}) et le tocilizumab (Actemra^{MC}). La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Xeljanz^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Février 2015 [Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, à la lumière des résultats des études de Fleischmann (août 2012), de van der Heijde (2013) et de van Vollenhoven (2012), l'INESSS a reconnu que le tofacitinib, en association ou non avec le MTX, est plus efficace à court terme que le placebo pour réduire les signes, les symptômes et l'incapacité fonctionnelle liés à la polyarthrite rhumatoïde (PAR), de forme modérée ou grave, toujours active malgré un traitement avec le MTX. Il est à noter que le tofacitinib en monothérapie n'est pas aussi efficace que lorsqu'il est combiné au MTX. Par ailleurs, les résultats de l'essai de van der Heijde n'ont pas permis de démontrer clairement les bénéfices du tofacitinib après un an sur la préservation de la structure des articulations chez cette population. En outre, les limites de l'étude de Wollenhaupt (2014) ont fait en sorte que l'INESSS n'a pas été en mesure de conclure au maintien de son efficacité à long terme. De plus, il était préoccupé par son profil d'innocuité, notamment au regard du risque accru d'infections graves dont la pneumonie, la cellulite et le

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

zona, de l'augmentation de la cholestérolémie, des concentrations sériques de la créatinine et des enzymes hépatiques, ainsi que de la survenue de perforations gastro-intestinales. Pour plusieurs de ces raisons, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du tofacitinib. Enfin, il n'a pu statuer sur l'efficacité relative de celui-ci et des agents biologiques à partir de la méta-analyse en réseau non publiée évaluée, car elle comportait des faiblesses méthodologiques non négligeables.

Dans les présents travaux, l'INESSS a retenu un argumentaire du fabricant portant sur différents éléments, entre autres, l'effet du tofacitinib sur les dommages structuraux, le maintien de son efficacité à long terme, son innocuité et son efficacité relative à des agents biologiques. Il a pris également en compte l'étude de Cohen (2014) et des données non publiées, fournies à l'appui de l'argumentaire. De plus, l'INESSS a réexaminé les études de van der Heijde et de Wollenhaupt et a considéré les méta-analyses de He (2013) et de Kawalec (2013).

Effet sur les dommages structuraux

En l'absence d'une différence statistiquement significative dans l'étude de van der Heijde entre le tofacitinib (5 mg) et le placebo au regard de l'effet sur les dommages structuraux, des arguments ont été fournis à l'appui d'une démonstration positive des bénéfices du tofacitinib sur ce paramètre. L'un d'eux préconise d'extrapoler les résultats en faveur du tofacitinib de l'essai de Lee (2014), réalisé chez une population à un stade plus précoce de la maladie et n'ayant jamais pris de MTX, à celle traitée à un stade plus avancé et ayant eu un échec thérapeutique avec cet agent. Cette affirmation repose notamment sur les résultats d'études portant sur des analyses histopathologiques synoviales qui indiquent que les mécanismes de l'inflammation seraient les mêmes, quel que soit le stade la maladie. Or, l'INESSS n'est pas d'accord à transposer ces résultats dans un contexte clinique.

Une autre approche retenue par le fabricant consiste en une analyse *post hoc* non publiée de sous-groupes de patients de l'étude de van der Heijde, considérés comme à risque élevé de dommages structuraux, réalisée à 6 mois et 12 mois. Il est reconnu que plusieurs facteurs contribuent à assombrir le pronostic quant à l'évolution des lésions structurales chez les patients atteints de PAR, entre autres, la présence d'autoanticorps (facteur rhumatoïde ou anticorps anti-peptides cycliques citrullinés) et une valeur élevée des marqueurs sériques de l'inflammation aigüe (protéine C-réactive [PCR] et vitesse de sédimentation). Ainsi, les sous-groupes suivants ont été isolés : sujets dont la valeur initiale de la PCR est supérieure à 7 mg/l et ceux dont la valeur de la PCR est supérieure à 7 mg/l tout en étant porteurs d'au moins un des types d'autoanticorps précités. Les résultats indiquent que, chez ces deux catégories de personnes, le tofacitinib se distingue favorablement du placebo ($p < 0,05$) au regard de la variation moyenne du score total de Sharp modifié (STSm) par van der Heijde, par rapport à sa valeur initiale, aux sixième et douzième mois.

L'INESSS est conscient que plusieurs facteurs sont à la source de la difficulté croissante, au cours de la dernière décennie, de démontrer les effets bénéfiques des nouveaux ARMM sur les dommages structuraux par la radiographie. La Food and Drug Administration (FDA) est présentement en réflexion sur un possible changement des méthodes radiologiques à exiger pour bien évaluer ce paramètre. Néanmoins, l'INESSS n'entérine pas l'analyse de sous-groupes précitée, car la population totale de l'étude de van der Heijde était déjà à haut potentiel de progression radiographique, en raison de ses critères de sélection. L'INESSS opte plutôt de comparer la proportion des participants à l'essai de van der Heijde ayant présenté une

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

progression des dommages structuraux à un an, selon qu'ils aient reçu le placebo ou le tofacitinib. La progression était définie par une variation moyenne du STSm supérieure à 0,05 point par rapport à sa valeur de base. Les résultats obtenus à cet égard avec la dose de 5 mg sont les suivants :

- La proportion de sujets sans progression à six mois est de 88,8 % chez le groupe ayant reçu le tofacitinib et de 77,7 % chez celui ayant reçu le placebo ($p < 0,01$).
- La proportion de sujets sans progression à un an est de 86 % chez le groupe ayant reçu le tofacitinib et de 74,1 % chez celui ayant reçu le placebo ($p < 0,01$).

Les résultats indiquent que la progression des dommages structuraux surviendrait significativement moins souvent avec le tofacitinib. Cependant, l'INESSS aurait souhaité que la progression soit définie dans l'étude par une variation du STSm supérieure à zéro, un seuil plus rigoureux pour une démonstration plus convaincante de la supériorité du tofacitinib. Or, il a eu accès à une analyse réalisée par la FDA avec ce seuil et les résultats obtenus confirment sa supériorité et sont à la satisfaction de l'INESSS.

Efficacité à long terme

La publication de Wollenhaupt déjà examinée présentait notamment les résultats groupés d'efficacité du tofacitinib sur une période allant jusqu'à 48 mois provenant de deux études ouvertes de longue durée. Des données non publiées recueillies jusqu'à 72 mois ont maintenant été soumises. Minimale, l'INESSS préconise un suivi de deux ans. Plusieurs des lacunes soulevées lors de l'évaluation précédente ont été atténuées, soit :

- La proportion des participants aux études de prolongation qui ont complété un suivi d'au moins 24 mois est de plus de 90 %.
- Les proportions des participants qui ont cessé le traitement pour différents motifs et de ceux dont la posologie du tofacitinib a été modifiée en cours de route sont bien détaillées.

L'INESSS croit toujours que la méthode retenue pour l'analyse des résultats à long terme n'est pas conservatrice et peut contribuer à surestimer les résultats. Malgré tout, en tenant compte des renseignements additionnels fournis, il est en mesure de mieux apprécier le maintien de l'efficacité du tofacitinib. Les principaux résultats sont les suivants :

- La courbe, en fonction du temps, de la proportion de patients ayant atteint un seuil d'amélioration de 50 % (réponse ACR50), selon les critères de réponse de l'American College of Rheumatology, est stable.
- La proportion de patients ayant cessé le traitement en raison d'une réponse clinique insatisfaisante, évaluée sur une base annuelle, est faible.
- Pendant le suivi des 24 premiers mois, le nombre de patients ayant cessé le traitement, par strates annuelles, toutes causes confondues, diminue graduellement.

Par ailleurs, de l'avis d'experts consultés, la proportion de patients qui cessent la prise du tofacitinib s'apparente à ce qu'ils observent avec les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α). En considérant la nouvelle information, l'INESSS estime que le maintien de l'efficacité du tofacitinib est démontré à sa satisfaction.

Innocuité

Pour répondre aux préoccupations de l'INESSS sur le profil d'innocuité du tofacitinib, des données non publiées concernant son utilisation à plus long terme et la publication de Cohen ont été soumises. Cette dernière vise à évaluer la fréquence des infections et de la mortalité,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

toutes causes confondues, à partir de différents regroupements de sujets en provenance des études de phase II, de phase III et de prolongation, portant sur le tofacitinib.

En mettant en perspective l'ensemble de la nouvelle documentation avec l'étude de Wollenhaupt, l'INESSS constate que les données d'observation à long terme n'ont révélé aucun nouveau facteur de risque, ni d'augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables connus. De façon générale, la marge d'innocuité du tofacitinib ressemble à celle des ARMM biologiques, à l'exception notamment du risque plus élevé de zona avec celui-ci. Cependant, il est appert qu'il est survenu surtout chez les patients japonais et coréens.

De l'avis d'experts, les problèmes d'innocuité relevés peuvent être pris en charge par des stratégies de réduction des risques que connaissent les médecins qui s'occupent de ces patients. Notons également que plusieurs des paramètres de laboratoire à surveiller font déjà partie du suivi habituel lors de la prise d'autres ARMM.

Efficacité relative aux agents biologiques

Le fabricant a fourni un argumentaire réitérant la pertinence des résultats de la méta-analyse en réseau évaluée antérieurement. En dépit des arguments avancés, l'INESSS est toujours d'avis que la méta-analyse comporte trop de limites pour adhérer à ses conclusions.

L'INESSS a réexaminé l'étude pivot de van Vollenhoven, à double insu et à double placebo, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité du tofacitinib par rapport à celles d'un placebo. Un groupe contrôle de patients traités avec de l'adalimumab était inclus. L'INESSS a déploré que cet essai n'ait pas été conçu pour évaluer la supériorité ou la non-infériorité du tofacitinib par rapport à l'anti-TNF α . Toutefois, son protocole a prévu une analyse secondaire pour estimer leur efficacité relative. Pour tous les paramètres d'intérêt évalués au sixième mois, l'efficacité du tofacitinib, à la dose de 5 mg, paraît semblable à celle de l'adalimumab, à l'exception de l'atteinte de la réponse ACR70 où elle se démarquerait favorablement ($p \leq 0,01$).

Deux méta-analyses (He 2013 et Kawalec 2013) réalisées à partir de huit études portant sur le tofacitinib ont été examinées. Les auteurs se sont attardés notamment sur la comparaison de son efficacité à celle de l'adalimumab, à la lumière des deux seules études (Fleischmann mars 2012 et van Vollenhoven) qui incluaient un groupe recevant cet anti-TNF α . Kawalec rapporte que les deux agents ont une efficacité comparable au regard de l'atteinte des réponses ACR20 et ACR70 à la semaine 12, alors que le tofacitinib se distinguerait favorablement de l'adalimumab en ce qui a trait à la réponse ACR50 ($p = 0,003$). Quant à He, il conclut notamment que le tofacitinib est aussi efficace que l'anti-TNF α pour l'obtention d'une réponse ACR20 au sixième mois, mais l'est davantage au troisième mois.

On constate que les résultats des différentes sources abordant l'efficacité relative des agents visés ne sont pas constants. L'INESSS estime que leurs conclusions sont empreintes d'incertitude pour différentes raisons.

- En dépit de la planification d'une analyse secondaire dans l'étude de van Vollenhoven pour estimer l'efficacité relative, il n'y a pas eu de calcul de taille d'échantillon pour s'assurer d'avoir la puissance nécessaire pour pouvoir conclure à l'absence de différence entre les deux traitements.
- Le nombre d'études, portant à la fois sur les deux agents, incluses dans les méta-analyses est faible et leurs populations sont hétérogènes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

En raison des divergences de résultats et des faiblesses méthodologiques des méta-analyses, l'INESSS est d'avis que le niveau de preuve atteint ne permet pas de conférer une supériorité au tofacitinib avec un degré de certitude suffisant. De fait, cette supériorité pourrait être due à des biais dans les études ou à des erreurs statistiques. Il constate cependant que l'ampleur de son effet ressemble à celle de l'adalimumab dans l'étude de van Vollenhoven, à tout le moins. Bien qu'il soit conscient du manque possible de puissance pour observer une différence entre ces deux agents, l'INESSS croit qu'il est peu probable que l'efficacité du tofacitinib se distingue considérablement de celle de l'anti-TNF α . En revanche, il n'est pas en mesure de se prononcer sur l'efficacité relative du tofacitinib et des agents biologiques ne faisant pas partie de cette classe thérapeutique.

Besoin de santé

L'usage d'ARMM standards et biologiques a permis d'améliorer les symptômes et l'état fonctionnel et de ralentir la progression des dommages structuraux liés à la PAR. Les agents biologiques ont constitué une percée importante en rhumatologie en permettant à des patients d'atteindre un objectif thérapeutique autrefois inaccessible avec les ARMM standards. Bien qu'il y ait de nombreuses options thérapeutiques inscrites sur les listes de médicaments, des patients n'y répondent pas favorablement ou cessent d'y répondre avec le temps. Dans le contexte d'une maladie chronique, le tofacitinib avec son nouveau mécanisme d'action pourrait être un choix envisageable, malgré un arsenal thérapeutique déjà diversifié. Par ailleurs, la disponibilité d'un médicament à action biologique à prendre par la voie orale peut être attrayante quand la voie parentérale n'est pas appropriée.

En conclusion, le tofacitinib à la posologie recommandée, en association avec le MTX, est plus efficace que le placebo quant à la proportion de personnes dont les dommages structuraux ne progressent pas. De plus, la démonstration positive du maintien de son efficacité à long terme est à la satisfaction de l'INESSS. Enfin, les nouvelles données relatives à l'innocuité du tofacitinib et l'opinion des cliniciens à cet égard révèlent que la gestion de ses effets indésirables se compare à celle de plusieurs ARMM biologiques. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS reconnaît maintenant la valeur thérapeutique du tofacitinib pour le traitement des personnes atteintes de PAR, de forme modérée ou grave, toujours active malgré un traitement avec le MTX. Enfin, il croit qu'il est peu probable que l'efficacité du tofacitinib se distingue considérablement de celle des anti-TNF α . En revanche, il n'est pas en mesure de se prononcer sur l'efficacité relative du tofacitinib et des agents biologiques ne faisant pas partie de cette classe thérapeutique.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement annuel avec le tofacitinib est de 16 863 \$. Il est inférieur à celui de l'abatacept, de l'adalimumab, du certolizumab, de l'étanercept, du golimumab et de l'infliximab, qui varie de 17 364 \$ à 32 130 \$ pour la première année et de 17 364 \$ à 37 140 \$ pour la deuxième année. Toutefois, son coût de traitement est supérieur à celui du tocilizumab, qui se situe dans l'intervalle allant de 8 154 \$ à 16 333 \$. Ces coûts sont calculés pour une personne de 70 kg et incluent les pertes de médicament.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité comparant une séquence de traitements qui débute avec le tofacitinib et une autre qui débute avec l'adalimumab, chez une population atteinte de PAR. Une seconde analyse quantifie les coûts

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

sociétaux associés à un traitement avec le tofacitinib et les compare avec ceux de l'adalimumab. Puisque les conclusions de ces études reposent majoritairement sur des différences d'efficacité numériques, mais non significatives, entre le tofacitinib et l'adalimumab, elles ne sont pas retenues. Par ailleurs, à la demande de l'INESSS, une analyse coût-utilité comparant le tofacitinib associé au MTX à ce dernier seul a été effectuée par le fabricant compte tenu de l'absence de données comparatives entre le tofacitinib et un agent biologique. Toutefois, l'horizon temporel considéré de six mois est jugé trop court pour une maladie chronique comme la PAR. Ainsi, les bienfaits à long terme du traitement ne sont pas captés par la modélisation et les conclusions de cette étude ne sont pas retenues.

L'INESSS a donc privilégié une analyse de minimisation des coûts. En effet, les résultats de l'étude de van Vollenhoven portent à croire que l'efficacité du tofacitinib et de l'adalimumab se ressemblent. De surcroît, ayant déjà reconnu la similarité de l'efficacité de l'ensemble des anti-TNF α inscrits sur la *Liste de médicaments* pour le traitement de la PAR, il juge que cette classe de médicaments constitue le comparateur adéquat.

Aux fins de l'analyse, seul le coût en médicaments est considéré. Sur un horizon temporel de trois ans, un coût moyen annuel de traitement est estimé pour chacun des agents. Pour les produits dont le coût ne varie pas en fonction du poids, la dose et la fréquence d'administration retenues proviennent des recommandations de leur monographie. Quant à l'infliximab, la dose par injection observée dans les statistiques de facturation de la RAMQ a plutôt été utilisée. Pour l'estimation du coût moyen pondéré annuel des anti-TNF α , les parts de marché de chacun ont été déterminées à partir des données de facturation de la RAMQ couvrant la période du 1^{er} août 2013 au 31 juillet 2014. Les résultats sont présentés au tableau suivant.

Analyse de minimisation des coûts comparant le tofacitinib aux anti-TNF α indiqués pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Agents de rémission de la maladie	Coût de traitement annuel moyen^{a,b}
Tofacitinib	16 863 \$
Adalimumab	18 332 \$
Certolizumab	17 045 \$
Étanercept	18 683 \$
Golimumab	17 364 \$
Infliximab	22 403 \$
Coût moyen pondéré^c	18 943 \$

a Coûts établis selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2014 ou selon le prix soumis par le fabricant et correspondant à la moyenne des trois premières années d'utilisation. Les pertes de médicament sont considérées.

b Coûts établis selon les posologies recommandées, à l'exception de l'infliximab où la dose par injection est obtenue à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ

c Coût moyen pondéré établi selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} août 2013 au 31 juillet 2014

Il ressort de l'analyse que le coût de traitement avec le tofacitinib (16 863 \$) est inférieur au coût moyen pondéré de ses comparateurs, évalué à 18 943 \$. Par conséquent, ce produit satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

En plus des considérations avancées dans la section traitant de la valeur thérapeutique, un élément interpelle l'INESSS en lien avec l'usage du tofacitinib en monothérapie. Bien que son effet se soit démarqué de celui du placebo dans les études, les experts consultés jugent que l'ampleur de la différence d'efficacité fait en sorte que la monothérapie devrait être réservée uniquement quand le méthotrexate ne peut vraiment pas être prescrit.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant est basée sur les données de facturation des agents biologiques. Il est supposé que le tofacitinib irait chercher des parts de marché à l'ensemble des agents biologiques utilisés pour le traitement de la PAR, et ce, de façon proportionnelle à leur utilisation. Les parts de marché estimées pour le tofacitinib seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois prochaines années.

Impact budgétaire net de l'ajout de Xeljanz^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-69 735 \$	-207 357 \$	-283 744 \$	-560 836 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-448 669 \$
		Pour 3 ans, économies les plus élevées			-673 003 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et incluent la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon l'INESSS, plusieurs des hypothèses présentées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les éléments et les constats suivants ont plutôt été considérés :

- D'après l'avis d'experts, les parts de marché du tofacitinib seraient plus faibles à la troisième année.
- Il a été supposé que le tofacitinib irait chercher des parts de marché principalement à l'abatacept et au tocilizumab, qui sont souvent utilisés en pratique en deuxième ou en troisième intention. De fait, il est anticipé que le tofacitinib serait peu utilisé en première intention, en raison de la grande expérience clinique avec les anti-TNFα.

Selon ces hypothèses, des économies d'environ 561 000 \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout du tofacitinib sur la *Liste de médicaments* pour la PAR.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Le tofacitinib à la posologie recommandée, en association ou non avec le MTX, est plus efficace à court terme que le placebo pour réduire les signes, les symptômes et l'incapacité fonctionnelle liés à la PAR, de forme modérée ou grave, toujours active

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

malgré un traitement avec le MTX. Cependant, le tofacitinib est moins efficace lorsqu'il est prescrit en monothérapie.

- Son efficacité se maintient à long terme.
- En association avec le MTX, il est plus efficace qu'un placebo quant à la proportion de personnes dont les dommages structuraux n'ont pas progressé radiologiquement.
- Les problèmes d'innocuité relevés ressemblent à ceux observés avec des ARMM biologiques et ils peuvent être pris en charge par des stratégies de réduction des risques que connaissent les rhumatologues.
- Il est peu probable que l'efficacité du tofacitinib se distingue considérablement de celle des anti-TNF α . Les données sont insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité relative du tofacitinib et des agents biologiques ne faisant pas partie de cette classe thérapeutique.
- Dans le contexte d'une maladie chronique, le tofacitinib avec son nouveau mécanisme d'action pourrait être un choix envisageable malgré un arsenal thérapeutique déjà diversifié. Par ailleurs, la disponibilité d'un médicament à action biologique à prendre par la voie orale peut être attrayante quand la voie parentérale n'est pas appropriée.
- L'analyse de minimisation des coûts montre que le tofacitinib est efficient comparativement aux anti-TNF α , puisque son coût de traitement est inférieur à leur coût moyen pondéré.
- L'inscription du tofacitinib sur la *Liste de médicaments* pour le traitement de la PAR entraînerait des économies de l'ordre de 561 000 \$ au cours des trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Xeljanz^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante.

- ♦ en association avec le méthotrexate, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication au méthotrexate.

Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

- la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
 - un facteur rhumatoïde positif;
 - des érosions au plan radiologique;
 - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
 - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une augmentation de la vitesse de sédimentation,et
- la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. L'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine, à moins d'intolérance sérieuse ou de contre-indication à cette dose.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une diminution d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
 - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
 - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
 - une diminution de 0,2 du score au HAQ;
 - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le tofacitinib sont données à raison 5 mg 2 fois par jour.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et coll.** Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):2924-37.
- **Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et coll.** Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum.* 2012 Mar;64(3):617-29.
- **Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et coll.** Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012 Aug 9;367(6):495-507.
- **He Y, Wong AY, Chan EW, et coll.** Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:298.
- **Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, et coll.** The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013;32(10):1415-24.
- **Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et coll.** Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370(25):2377-86.
- **van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et coll.** Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013;65(3):559-70.
- **van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et coll.** Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-19.
- **Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et coll.** Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* 2014;41(5):837-52.

D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).