



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Janvier 2018

<b>Médicament</b>	Tofacitinib (Xeljanz) en comprimés
<b>Indication</b>	Le tofacitinib, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour l'atténuation des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez le patient adulte atteint de PR active modérée à sévère obtenant une réponse insuffisante avec le MTX. En cas d'intolérance au MTX, les médecins peuvent envisager l'utilisation de Xeljanz (tofacitinib) en monothérapie.
<b>Demande d'inscription</b>	Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, de manière similaire aux inhibiteurs du TNF alpha.
<b>Fabricant(s)</b>	Pfizer Canada

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## SOMMAIRE

### Introduction

L'objectif du présent rapport consiste à effectuer un examen systématique des effets bénéfiques et nuisibles du tofacitinib 5 mg deux fois par jour, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'adulte. Le tofacitinib (Xeljanz) est un inhibiteur de la Janus kinase (JAK) qui cible principalement les enzymes JAK1 et JAK2 JAK3 (l'inhibition de la tyrosine kinase 2 [TyK2] est minimale)<sup>1</sup>. Ces kinases jouent un rôle dans le processus de transduction des signaux à l'origine de la production de cytokines, notamment l'interleukine (IL)-2, IL-4, IL 6, IL-7, IL 15 et IL-21, éléments clés du processus inflammatoire<sup>1</sup>. Le tofacitinib est administré par voie orale.

La polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire chronique caractérisée par un gonflement, une sensibilité et une destruction des articulations synoviales, engendre une invalidité sévère et la mort prématurée<sup>2</sup>. Selon un rapport de l'Alliance de l'arthrite du Canada, la PR représente la maladie articulaire inflammatoire la plus répandue, avec une prévalence de 0,9 % en 2010 (272 299 patients).

Indication évaluée
Xeljanz (tofacitinib) en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué pour l'atténuation des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez le patient adulte atteint de PR active modérée à sévère obtenant une réponse insuffisante avec le MTX. En cas d'intolérance au MTX, les médecins peuvent envisager l'utilisation de Xeljanz (tofacitinib) en monothérapie.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Pour le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, de manière similaire aux inhibiteurs du TNF alpha.

### Données et résultats

#### Études incluses

L'examen systématique du PCEM porte sur cinq ECR à double insu, publiées, commanditées par le fabricant et réalisées dans le but d'évaluer l'efficacité et les effets nuisibles du tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour ainsi que de l'adalimumab (uniquement dans l'étude 1064) par rapport à un placebo. Les données issues des groupes de traitement recevant la dose de 10 mg deux fois par jour ne figurent pas dans le présent rapport. La taille de l'échantillon total des cinq essais est de 3 322 patients parmi lesquels 1 216 patients ont reçu le tofacitinib de manière aléatoire à la dose approuvée de 5 mg deux fois par jour. L'étude 1032 a été réalisée auprès de patients obtenant une réponse inadéquate avec l'inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF), tandis que les études 1044, 1045, 1046 et 1064 ont été menées chez des patients obtenant une réponse inadéquate avec les antirhumatismaux modificateurs de la maladie ou le méthotrexate (ARMM/MTX). Le tofacitinib a été administré en monothérapie dans l'étude 1045 et en association avec des AARM comme traitement de fond dans les études 1032, 1044, 1046 et 1064. La durée des phases à double insu des études était de 6 à 24 mois, mais la durée des phases contrôlées contre placebo n'excédait pas 3 mois avant le retrait précoce des patients.

Les cinq essais ont eu recours à trois mesures identiques pour les points d'arrêt coprimaires. Le point d'arrêt coprimaire de la réponse selon l'American College of Rheumatology (ACR) 20 a été évalué au mois 3 dans les études 1032 et 1045 et au mois 6 dans les études 1044 1046 et 1064. Le point d'arrêt coprimaire de variation par rapport aux valeurs de départ selon le Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) a été évalué au mois 3 dans tous les essais. Le point d'arrêt coprimaire du score d'activité de la maladie (SAM) 28-4 (vitesse de sédimentation érythrocytaire [VSE]) a été évalué au mois 3 dans les études 1032 et 1045 et au mois 6 dans les études 1044 1046 et 1064. L'étude 1044 a utilisé un quatrième point d'arrêt coprimaire d'après le Score total de Sharp modifié (STSm). Aucune autre étude n'a mesuré les résultats radiographiques.

Les études ont permis le retrait précoce ou l'adoption du tofacitinib par permutation au mois 3, et tous les patients traités par placebo ont reçu le tofacitinib au plus tard au mois 6. La méthodologie comporte plusieurs lacunes, notamment la non-randomisation des patients répondant aux critères de retrait précoce lors de l'augmentation de la dose ou de l'adoption d'un autre type de stratégie. Le retrait précoce, bien que fréquent dans les essais sur la PR basés sur des considérations éthiques, restreint l'interprétation et la pertinence cliniques des données.

### Effacité

Dans chacune des cinq études, on observe une proportion supérieure statistiquement significative des répondeurs selon les outils ACR 20, ACR 50 et ACR 70 aux mois 3 et 6 chez les sujets recevant le tofacitinib 5 mg deux fois par jour comparativement à ceux recevant le placebo (voir tableau 1). Le taux de réponse dans les groupes traités avec le tofacitinib varie entre 42 % et 60 % (ACR 20), 27 % et 37 % (ACR 50) et 13 % et 20 % (ACR 70). Le taux de réponse chez le groupe placebo varie entre 25 % et 31 % (ACR 20), 8 % et 13 % (ACR 50) et 1 % et 6 % (ACR 70). Dans quatre des cinq études, on note également une amélioration statistiquement significative du score moyen du questionnaire HAQ-DI pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo, avec une variation moyenne (VM) située entre 0,2 et 0,3 point. Le taux de réponse selon le SAM 28-4 (VSE) reste modeste (6 à 9 % dans les groupes traités avec le tofacitinib 5 mg deux fois par jour), et trois des cinq études démontrent une amélioration statistiquement significative associée au tofacitinib 5 mg deux fois par jour comparativement au placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le score du STSm, uniquement mesuré dans l'étude 1044. Les tests des points d'arrêt coprimaires réalisés selon la méthode statistique descendante ont été interrompus prématurément dans cette étude en raison du résultat du score du STSm non statistiquement significatif (voir la Figure 3, Annexe 4 : Données détaillées des résultats).

Par ailleurs, les résultats secondaires des cinq essais démontrent un écart statistiquement significatif en faveur du tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo, notamment ceux du résumé des composants mentaux (RCM 1,87 à 4,62) et du résumé des composants physiques (RCP 1,73 à 4,16) tirés du questionnaire abrégé sur la santé en 36 points Short-Form (SF-36) et de l'échelle de fatigue FACIT (DMV 3 à 5 points approximativement). Selon les outils de l'ACR, le tofacitinib serait associé à des améliorations numériques des scores de presque tous les composants individuels, dont ceux se rapportant à la douleur, comparativement au placebo.

### Effets nuisibles

Les seules données issues du groupe contrôlé contre placebo qui n'ont pas été touchées par le retrait précoce des patients proviennent du mois 3, et ce, dans les cinq études. On ne relève aucune tendance évidente à ce point précis, mais on note l'émergence de plusieurs préoccupations concernant l'innocuité de l'utilisation à long terme du tofacitinib. Ces dernières sont bien documentées dans la monographie

de produit et concernent les infections graves (notamment, la tuberculose, le cryptococcus, la candidose œsophagienne, la pneumocystose, le zona s'étendant sur plusieurs dermatomes, le cytomégalovirus, la pneumonie causée par le virus BK, la cellulite et les infections des voies urinaires), les lymphomes et autres malignités, la bradycardie, la prolongation de l'intervalle PR, la perforation gastro-intestinale, l'élévation du taux d'enzymes hépatiques, les dommages hépatiques causés par le traitement, la pneumopathie interstitielle, la lymphopénie, la neutropénie et finalement, l'hyperlipidémie. Au mois d'avril 2013, l'Agence européenne des médicaments (AEM) a cité le risque de préjudice et la difficulté à gérer ce risque en pratique clinique comme motifs de refus de mise sur le marché du tofacitinib en Europe<sup>3</sup>. Toutefois, l'utilisation du tofacitinib est approuvée aux États-Unis, au Japon et dans les autres pays.

Bien que le fabricant ait signalé l'incidence d'évènements indésirables dans les études de prolongation à long terme, et que ces données présentent une certaine valeur dans la compréhension des risques associés au tofacitinib par rapport à l'adalimumab (étude 1064), on ne constate aucun groupe comparatif avec placebo (see **Error! Reference source not found.**). Par ailleurs, en excluant les patients qui présentaient un risque accru de développer certains des effets secondaires associés à l'utilisation du tofacitinib (p. ex., des infections graves) les essais randomisés ne reflètent pas forcément l'incidence de ces effets en pratique clinique. Le profil des effets nocifs du tofacitinib chez les patients atteints de PR mérite une étude plus approfondie à l'aide d'essais d'observation comparatifs à long terme avec traitement de référence.

### Conclusions

Selon cinq essais contrôlés randomisés à double insu menés auprès de patients atteints de PR active, le tofacitinib à raison de 5 mg deux fois par jour est associé à des taux de réponse supérieurs selon l'ACR 20, l'ACR 50 et l'ACR 70 comparativement au placebo (avec ou sans ARMM comme traitement de fond). Les autres résultats, notamment ceux du HAQ-DI, du SAM28-4, du questionnaire SF-36 et de l'échelle de fatigue FACIT, démontrent une amélioration statistiquement significative en faveur du tofacitinib par rapport au placebo aux mois 3 et 6. La progression radiologique n'a pas atteint de signification statistique selon la seule étude qui a mesuré cet aspect. Par ailleurs, le retrait précoce de nombreux patients recevant le placebo a peut-être amoindri la validité interne des résultats. Par conséquent, des analyses prenant ce fait en considération s'avèrent nécessaires.

Le tofacitinib présente un risque d'effets nuisibles graves, notamment des cancers et des infections, similaire à celui associé aux médicaments anti-TNF alpha utilisés dans le traitement de la PR. D'autres recherches sont nécessaires pour déterminer les risques associés aux autres ARMM biologiques et non biologiques couramment utilisés.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR XELJANZ

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Caractéristique unique de l'étude	1032 Mois 3		1045 Mois 3		1044 Mois 6		1046 Mois 6		1064 Mois 6		
	Échec du TNF chez la population		TOF en monothérapie		Résultats radiographiques				Groupe traité avec l'ADA		
	TOF 5 mg	PL	TOF 5 mg	PL	TOF 5 mg	PL	TOF 5 mg	PL	TOF 5 mg	PL	ADA
<b>Patients randomisés</b>	<b>133</b>	<b>132</b>	<b>243</b>	122	321	160	315	159	204	108	204
Étude terminée, n (%)	107 (81)	101 (75)	232 (95)	105 (86)	212 (66)	107 (67)	261 (82)	138 (86)	150 (74)	86 (80)	162 (79)
Total des abandons, n (%) <sup>a</sup>	26 (20)	31 (23)	11 (5)	17 (14)	109 (34)	53 (33)	54 (17)	21 (13)	54 (26)	22 (20)	21 (42)
ACEI, n (%)	12 (9)	6 (8)	3 (1)	5 (4)	41 (13)	12 (7)	22 (7)	5 (3)	125 (12)	7 (7)	25 (12)
ACR 20, n/N (%)	55/132 (42) <i>P</i> < 0,0025	32/131 (25)	144/241 (60) <i>P</i> < 0,0001	32/120 (27)	159/309 (52) <i>P</i> < 0,0001	39/154 (26)	164/311 (53) <i>P</i> < 0,0001	49/157 (31)	101/196 (52) <i>P</i> < 0,0001	30/106 (28)	94/199 (47) <i>P</i> = 0,0008
ACR 50, n/N (%)	35/132 (27) <i>P</i> < 0,0001	11/131 (8)	75/241 (31) <i>P</i> < 0,0001	15/120 (13)	100/309 (32) <i>P</i> < 0,0001	13/154 (8)	105/311 (34) <i>P</i> < 0,0001	20/157 (13)	72/196 (37) <i>P</i> < 0,0001	13/106 (12)	55/199 (28) <i>P</i> = 0,0006
ACR 70, n/N (%)	18/132 (13) <i>P</i> < 0,0001	2/131 (2)	37/241 (15) <i>P</i> = 0,0026	7/120 (6)	45/309 (15) <i>P</i> < 0,0001	2/154 (1)	41/311 (13) <i>P</i> < 0,0001	5/157 (3)	39/196 (20) <i>P</i> < 0,0001	2/106 (2)	18/199 (9) <i>P</i> = 0,0031
HAQ-DI VMVD	- 0,5 <i>P</i> = 0,0002	- 0,2	- 0,5 <i>P</i> < 0,0001	- 0,2	- 0,4 NSS <sup>b</sup>	- 0,2	- 0,5 <i>P</i> < 0,0001	- 0,2	- 0,6 <i>P</i> < 0,0001	- 0,3	- 0,5
SAM 28-4 (VSE) < 2,6, n/N (%)	8/119 (7) <i>P</i> = 0,0497	2/120 (2)	13/232 (6) <i>P</i> = 0,618	5/114 (4)	19/265 (7) NSS <sup>b</sup>	2/129 (1)	24/263 (9) <i>P</i> = 0,004	4/148 (3)	11/177 (6) <i>P</i> = 0,015	1/92 (1)	12/178 (7) <i>P</i> = 0,009
STSm, VMVD	ND	ND	ND	ND	0,12 <i>P</i> = 0,079	0,47	ND	ND	ND	ND	ND

ACEI = abandons pour cause d'évènements indésirables; ACR = American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – handicap Index; ND = non disponible; NSS = non statistiquement significatif; PL = placebo; SAM 28-4 (VSE) = Score d'activité de la maladie (vitesse de sédimentation érythrocytaire); STSm = score total modifié de Sharp; TNF = inhibiteur du facteur de nécrose tumorale; TOF = tofacitinib; VMVD = variation moyenne par rapport aux valeurs de départ.

<sup>a</sup> À la fin de l'étude.

<sup>b</sup> NSS ici signifie que l'essai ne pouvait prétendre à une signification statistique en raison de la méthode descendante utilisée pour les tests statistiques.

Source : Rapports d'étude clinique et publications du fabricant pour les études 1032<sup>4,6</sup>, 1045<sup>7,8</sup>, 1044<sup>9-11</sup>, 1046<sup>12,13</sup>, 1064<sup>14,15</sup> ainsi que de la Food and Drug Administration Medical Review<sup>16</sup>.