

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **XELJANZ** (tofacitinib), anti-JAK 1 et 3

#### **Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en échec d'un ou de plusieurs traitements de fond**

#### L'essentiel

- ▶ XELJANZ a l'AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond. Il s'administre par voie orale, deux fois par jour.
- ▶ C'est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention après échec des traitements de fond classiques tel que le méthotrexate (MTX) ou en 3<sup>ème</sup> intention (échec d'un médicament biologique) ou plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biologiques).
- ▶ Sa non-infériorité a été démontrée en association au MTX par rapport à l'adalimumab en association au MTX en 2<sup>ème</sup> intention (échec du MTX), sa supériorité n'a pas été démontrée. XELJANZ n'a pas été comparé aux alternatives disponibles en 3<sup>ème</sup> intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab).
- ▶ Il existe des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux, cardiovasculaires et carcinogènes.

#### Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la PR repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Le traitement de fond conventionnel de référence reste le méthotrexate. Compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutique ou d'intolérance, ainsi que du besoin en termes d'optimisation galénique, il est nécessaire de disposer de différents traitements de fond.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
Considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance, notamment à long terme, liées à ce nouveau mécanisme d'action et, d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des médicaments biologiques, la Commission conseille que XELJANZ soit utilisé de préférence en 3<sup>ème</sup> intention (à savoir après l'échec d'une biothérapie) ou plus. L'association au MTX doit être privilégiée et la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

#### Données cliniques

- L'efficacité d'un traitement du tofacitinib dans le traitement de la PR a été évaluée dans sept études contrôlées, randomisées en double aveugle. Plusieurs populations ont été étudiées : patients naïfs de méthotrexate ou en échec d'un traitement de fond (2<sup>ème</sup> intention ou plus).
- En association au MTX ou à un autre traitement de fond classique, la supériorité du tofacitinib a été démontrée par rapport au placebo + MTX ou autre traitement de fond classique dans 4 études.
- En monothérapie, la supériorité du tofacitinib a été démontrée dans deux études (chez des patients naïfs de MTX et chez des patients en échec d'au moins un traitement de fond).
- L'inhibition de la progression radiographique a été évaluée comme co-critère de jugement principal de l'efficacité dans 2 études. Dans l'étude réalisée chez des patients naïfs de MTX, la supériorité du tofacitinib 5 mg/j (posologie AMM) en monothérapie versus le MTX a été démontrée sur ce critère : différence de 0,7 [-1,0 ; -0,3] à 6 mois sur le score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde mTSS. En revanche, dans l'étude réalisée en échec du MTX, la significativité n'a pas été atteinte pour le tofacitinib + MTX versus placebo + MTX.

- Chez des patients en échec du MTX, seule la non-infériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour en association au MTX par rapport à l'adalimumab 40 mg/j en association au MTX a été démontrée. La supériorité n'a pas été démontrée.
- La non-infériorité du tofacitinib en monothérapie par rapport au tofacitinib en association au MTX n'a pas été démontrée.
- Il existe des incertitudes et des préoccupations sur la tolérance à long terme du tofacitinib en particulier concernant le risque carcinogène et cardiovasculaire.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par XELJANZ est important.
- XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 septembre 2017 (CT-16198)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »