

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

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

**Intérêt clinique modéré dans le rhumatisme psoriasique mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique**

#### L'essentiel

- ▶ XELJANZ a l'AMM en association au méthotrexate (MTX) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal. Il s'administre par voie orale, deux fois par jour.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo sur l'ACR 20 et le score d'incapacité fonctionnelle (HAQ-DI) chez les patients naïfs d'anti-TNF et chez les patients en échec à au moins un anti-TNF.
- ▶ Son effet sur la progression de la destruction articulaire n'a pas été démontré.
- ▶ Il n'a pas été comparé aux anti-TNF alors que cette comparaison était possible.
- ▶ Il existe des inquiétudes sur la tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux, cardiovasculaires et carcinogènes.

#### Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du rhumatisme psoriasique associe un traitement symptomatique (AINS, avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond. Parmi eux, on distingue les traitements conventionnels que sont le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine (hors AMM) et, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à ces derniers, les traitements biologiques : anti-TNF, anti-IL 23 et anti-IL 17.
- Les cinq anti-TNF actuellement disponibles, l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, ont une AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique. En l'absence de donnée de comparaison directe, on ne dispose pas d'élément permettant de les hiérarchiser entre eux. En cas d'échec à un anti-TNF, le recours à un autre anti-TNF doit être envisagé.  
Parmi les inhibiteurs des interleukines, l'ustékinumab, anti-IL 12 et 23, a l'AMM uniquement en cas d'échec des traitements de fond non biologiques, et deux anti-IL 17 A, le sécukinumab et l'ixékizumab ont l'AMM en cas d'échec des traitements de fond.  
Lorsque les traitements biologiques ne sont pas envisagés, l'aprémilast (OTELZA), inhibiteur de phosphodiésterase de type 4 administré par voie orale, peut être utilisé.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
Compte tenu :
  - du recul d'environ 15 ans pour les anti-TNF (AMM de l'étanercept datant de 2003),
  - de la démonstration d'une efficacité clinique sur l'atteinte périphérique et axiale et sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, ce qui n'est pas le cas pour XELJANZ,
  - l'absence de comparaison directe du tofacitinib aux anti-TNF,en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en 1<sup>o</sup> intention. La place du XELJANZ se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.  
En l'absence de comparaison du tofacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF, à savoir les anti-IL 17 (l'ixékizumab et le sécukinumab) et l'anti-IL 12 et 23 (l'ustékinumab), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

## Données cliniques

- Le tofacitinib (XELJANZ) a été évalué dans deux études, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, l'une chez des patients naïfs de traitement biologique (avec un groupe adalimumab mais sans comparaison prévue) et l'autre chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF.
- La supériorité du tofacitinib 5 mg deux fois par jour par rapport au placebo a été démontrée sur les critères évaluant les signes, les symptômes et la fonction physique du RP à 3 mois :
  - chez les patients naïfs d'anti-TNF, le bénéfice absolu en termes de réponse ACR20 a été de 17% en faveur du tofacitinib et de 0,35 points en termes d'HAQ-DI ;
  - chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF, le bénéfice absolu en termes de réponse ACR20 a été de 26% en faveur du tofacitinib et de 0,39 points en termes d'HAQ-DI.Son effet sur l'inhibition de la progression radiographique n'a pas été démontré.
- Il persiste 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, en dermatologie ou en hépato-gastro-entérologie.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par XELJANZ est modéré.
- XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients 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 dans cette indication.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2018 (CT-17188)  
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 »