

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**XELJANZ** (tofacitinib), inhibiteur de janus kinases

Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineure chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les patients en échec du traitement conventionnel et n'ayant jamais reçu d'anti-TNF.

L'essentiel

- ▶ XELJANZ a l'AMM dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.
- ▶ En 3^e intention, chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, c'est une alternative à ENTYVIO (vedolizumab). Le choix, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration différentes de ces deux médicaments et de leur profil de tolérance.
- ▶ En l'absence de comparaison directe à un anti-TNF, XELJANZ n'a pas établi sa place en 2^e intention. Le besoin médical est couvert par les anti-TNF.
- ▶ Les patients ayant une colite grave relèvent d'une prise en charge médico-chirurgicale où le tofacitinib n'a pas de place.

Indications préexistantes*

- XELJANZ a déjà l'AMM dans le le traitement du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde (pour plus de précisions cf. RCP).

Stratégie thérapeutique

- Les objectifs du traitement médical sont après avoir induit une rémission, le maintien de la rémission sans corticoïdes et l'amélioration de la qualité de vie. Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon. En 2^e intention du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. En 3^e intention de traitement, chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, ENTYVIO (vedolizumab) est la seule alternative.
- Le traitement chirurgical est envisagé essentiellement dans les formes de RCH invalidantes réfractaires aux médicaments ou en cas de complications aiguës graves (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
 - En 3^e intention de traitement, XELJANZ st une alternative au vedolizumab. Le choix, en concertation avec le patient et ses préférences, se fera en tenant compte notamment des modalités d'administration différentes de ces deux médicaments et de leur profil de tolérance (tofacitinib : voie orale en 2 prises par jour avec nécessité

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

d'une surveillance biologique régulière ; vedolizumab : voie parentérale par perfusion IV suivi de perfusions supplémentaires à 2, 6 semaines puis toutes les 8 semaines).

- En 2^e intention de traitement, en échec du traitement conventionnel et chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, XELJANZ n'a pas établi sa place.

Données cliniques

- **Pour l'induction d'une rémission** : deux études de phase III, OCTAVE 1 et 2, randomisées, double-aveugle ont comparé tofacitinib 10mg x2/j au placebo selon une méthodologie similaire. Ces études ont randomisé 1 139 patients dont 905 patients dans le groupe tofacitinib et 234 patients dans le groupe placebo. Dans la 1^{ère} étude, parmi l'ensemble des patients, 80,6% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 74,9% en échec aux corticoïdes, 74,1% en échec après immunosuppresseur et 51,3% en échec d'anti-TNF. Dans la seconde étude, parmi l'ensemble des patients, 71,9% étaient en échec aux 5-aminosalicylés, 71,3% en échec aux corticoïdes, 69,5% en échec après immunosuppresseur et 52,1% en échec d'anti-TNF. Après 8 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu une rémission (critère de jugement principal) a été plus élevée dans les groupes tofacitinib que dans le groupe placebo, avec une différence en faveur du tofacitinib de 10,3% (IC95% [4,3 ; 16,3], p=0,0070) dans la 1^{ère} étude et de 13% (IC95% [8,1 ; 17,9], p=0,0005) dans la seconde étude. La proportion de patients ayant eu une cicatrisation muqueuse (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib que dans le groupe placebo.
- **Pour le maintien de la rémission** : les patients inclus dans les études d'induction et ayant eu une réponse clinique (critère de jugement secondaire) à la semaine 8 ont été inclus dans l'étude de phase III OCTAVE Sustain, randomisée, double-aveugle qui a comparé tofacitinib à ceux du placebo. Ont été randomisés 593 patients dont 198 dans le groupe tofacitinib 5 mg x2/j, 197 dans le groupe tofacitinib 10 mg x2/j et 198 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 179 patients étaient en rémission à l'inclusion. Après 52 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu une rémission (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe tofacitinib 5mg (34,3%) que dans le groupe placebo (11,1%), avec une différence de 23,2%, (IC95% [15,3 ; 31,2], p<0,0001). Ce pourcentage a été plus élevé dans le groupe tofacitinib 10mg (40,6%) que dans le groupe placebo (11,1%), soit une différence de 29,5% (IC95% [21,4 ; 37,6], p<0,0001). La supériorité du tofacitinib à ces deux posologies versus placebo a également été mise en évidence sur les critères de jugement secondaires « cicatrisation muqueuse à la semaine 52 » et « proportion de patients en rémission prolongée sans corticoïdes chez les patients en rémission à l'inclusion aux semaines 24 et 52 » sachant que ces deux critères ont été analysés avec une méthode appropriée de gestion du risque alpha.
- **La tolérance du tofacitinib** a été similaire à celle observée dans la polyarthrite rhumatoïde. Le recul d'utilisation reste faible et les données à long terme sont limitées. Le plan de gestion des risques prévoit le suivi de plusieurs risques importants : infections, réactions d'hypersensibilité et neutropénie, maladies inflammatoires digestives telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéraire, événements majeurs cérébraux/cardiovasculaires et cancers.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH). Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie (dans la RCH).
- Médicament d'exception

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XELJANZ est important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel (par amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et aux anti-TNF
- Le service médical rendu par XELJANZ est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNF), au regard des alternatives existantes.
- XELJANZ apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement chez les patients en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) et anti-TNF.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2019 (CT17198&17229) disponible sur 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 »