



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 NOVEMBRE 2021

*tofacitinib*

**XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée**

**Mise à disposition d'une nouvelle présentation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le rhumatisme psoriasique (pour plus de précisions, cf. AMM).

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation XELJANZ 11mg en comprimé à libération prolongée par rapport aux présentations disponibles.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités **XELJANZ (tofacitinib) 11 mg, comprimé à libération prolongée**, dans le traitement du rhumatisme psoriasique (AMM du 23 juillet 2021).

Cette spécialité est un complément de gamme des présentations dosées à 5 et 10 mg, en comprimé pelliculé, déjà inscrites dans cette indication. Il s'agit d'une formulation à libération prolongée permettant une prise unique journalière (cf. rubrique 03 du présent avis). Cette présentation a déjà été évaluée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (cf. avis de la Commission de la Transparence du 22 avril 2020<sup>1</sup>).

Pour rappel, dans son avis du 5 décembre 2018<sup>2</sup>, la Commission a octroyé à XELJANZ 5 mg comprimé pelliculé, un service médical rendu modéré dans l'indication de l'AMM du rhumatisme psoriasique.

## 02 INDICATIONS

---

### « Polyarthrite rhumatoïde

Tofacitinib en association au méthotrexate (méthotrexate), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs : *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*).

Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque le traitement avec le méthotrexate est inadapté.

### **Rhumatisme psoriasique**

**Tofacitinib en association au méthotrexate est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections pour lesquelles tofacitinib est indiqué.

### Posologie

#### *Polyarthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique*

La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX.

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 avril 2020 concernant la mise à disposition de XELJANZ 11 mg dans la polyarthrite rhumatoïde.

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2018 concernant l'extension du de XELJANZ 5 mg dans le rhumatisme psoriasique.

Pour obtenir des informations sur le relai entre les comprimés pelliculés de tofacitinib et les comprimés à libération prolongée de tofacitinib, voir le tableau 1. [du RCP] »

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif, qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD).

### 04.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate sont décrits dans le tableau 1.

Parmi ces comparateurs, on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements du fond conventionnels non-biologiques (2<sup>ème</sup> ligne ou plus)**
  - Biothérapies
    - quatre anti-TNF $\alpha$  administrés en SC : étanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA), adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), golimumab (SIMPONI)
    - un anti-TNF $\alpha$  administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires)
    - un anti-IL12/23 administré en IV et en SC : ustékinumab (STELARA),
    - un anti-IL23 administré en SC : TREMFYA (guselkumab)
    - deux autres anti-IL17 administrés en SC : sécukinumab (COSENTYX) et TALTZ (ixékizumab)
  - Thérapie ciblée synthétique :
    - un anti-JAK administré par voie orale : RINVOQ (upadacitinib)
- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3<sup>ème</sup> ligne ou plus)**
  - un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

**Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) dans le RP**

Spécialité DCI Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
<b>Anti-TNFs</b>						
<b>ENBREL</b> (étanercept) Pfizer Et ses biosimilaires	Non	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et <b>ralentit la progression des dommages structuraux articulaires</b> périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	29/10/2003 (Inscription)	Important (Avec ISP)	ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.	Oui
			26/06/2019 (Renouvellement d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	
<b>HUMIRA</b> (adalimumab) Abbvie Et ses biosimilaires	Non	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. <b>Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires</b> périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/2005 (Inscription)	Important (Avec ISP)	HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.	Oui
			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)		Sans objet	
<b>REMICADE</b> (infliximab) MSD France Et ses biosimilaires	Non	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et <b>ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie</b> chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	26/04/2006 (Inscription)	Important (Avec ISP)	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la Commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX.	Oui
<b>CIMZIA</b> (certolizumab pégol) UCB Pharma SA	Non	CIMZIA, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	01/10/2014 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).	Oui
			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	

<b>SIMPONI</b> (golimumab) MSD France	Non	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. <b>Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie</b> chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.	01/02/2012 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de rhumatisme psoriasique.	Oui
<b>Inhibiteurs d'interleukines</b>						
<b>STELARA</b> (ustékinumab) anti-IL 12 et 23 Janssen-Cilag	Non	STELARA, seul ou en association avec le MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF,</li> <li>- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire,</li> <li>- de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et</li> <li>- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,</li> </ul> STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.	Oui
<b>COSENTYX</b> (sécukinumab) anti-IL-17 Novartis Pharma	Non	COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismeaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.	22/06/2016 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond),</li> <li>- de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,</li> <li>- de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et,</li> <li>- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,</li> </ul> la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab	Oui

					(STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.	
<b>TALTZ</b> (ixékizumab) <i>Lilly France</i>	Non	TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	19/05/2021 (Modification des conditions de l'inscription)	Important (Pas d'ISP)	La Commission estime que ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans son avis précédent du 4 avril 2018. Par conséquent, TALTZ (ixékizumab) 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.	Oui
<b>TREMFYA</b> (guselkumab) <i>Janssen CILAG</i>	Non	TREMFYA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	19/05/2021 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	En l'absence de données comparatives directes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la Transparence considère que TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Non
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4</b>						
<b>OTEZLA</b> (aprémilast) <i>Celgene</i>	Non	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015 (Inscription)	<u>Insuffisant</u> en monothérapie <u>Faible</u> en association quand bDMARD non envisagé (Pas d'ISP)	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	Oui
<b>Inhibiteurs de Janus Kinase</b>						
<b>RINVOQ</b> (upadacitinib) <i>Pfizer</i>	Oui	RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate	19/05/2021 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo en termes de répondeurs ACR20 à S12 (critère de jugement principal), de qualité de vie, de capacité fonctionnelle et d'obtention d'une activité minimale de la maladie (critères de jugement secondaires hiérarchisés) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF, soit en 2ème ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) ainsi que	Oui

				<p>chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF soit en 3ème ligne et plus (étude SELECTPsA2),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire par rapport au placebo uniquement en 2ème ligne de traitement (étude SELECT-PsA1),</li> <li>- de la démonstration de la non-infériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab 40 mg (anti-TNF), en termes de taux de réponse ACR20 à S12, chez des patients naïfs de traitements biologiques soit en 2ème ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) sans démonstration de la supériorité,</li> <li>- l'absence de comparaison directe aux alternatives disponibles en 3ème ligne ou plus de traitement alors que cette comparaison était possible,</li> <li>- les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) 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.</p>
--	--	--	--	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017 dans le traitement, seul ou en association avec le MTX, du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant à ce jour aucune demande de prise en charge n'a été sollicitée par le laboratoire dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

## ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XELJANZ (tofacitinib) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :**

## 05.1 Service Médical Rendu

- Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- La spécialité XELJANZ (tofacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- le rapport efficacité/effets indésirables de XELJANZ (tofacitinib) est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire dans le rhumatisme psoriasique avec pour certains un recul d'utilisation d'environ 15 ans (Cf. rubrique 04 du présent avis).
- En cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. En l'absence de comparaison du tofacitinib aux anti-TNF et en l'absence de démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire, sa place se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

### Intérêt de santé publique

XELJANZ (tofacitinib) 11 mg, comprimé à libération prolongée, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

**La Commission considère que le service médical rendu par XELJANZ (tofacitinib) 11 mg, comprimé à libération prolongée, est modéré dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## 05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites (XELJANZ 5 et 10 mg, comprimé pelliculé).**

# 06 POPULATION CIBLE

---

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du rhumatisme psoriasique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la

Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2018 de la spécialité XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé).

## 07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

## 08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 18/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 24/11/2021
<b>Présentations concernées</b>	XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée Boite de 28 comprimés (CIP : : 34009 301 998 93)
<b>Demandeur</b>	PFIZER
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 16 décembre 2019 Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique : 05/12/2018 Plan de Gestion des Risques (PGR)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.
<b>Code ATC</b>	L04AA29

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire