

FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

La FIT des médicaments princeps ou de référence est applicable à tous les biosimilaires et génériques.

tofacitinib
(inhibiteur de janus kinase)

MEDICAMENT D'EXCEPTION

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 881 1 1)

XELJANZ 10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 301 594 5 3)

XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 301 998 9 3)

Laboratoire PFIZER FRANCE

01 INDICATIONS REMBOURSABLES*

► **Polyarthrite rhumatoïde** (dosages concernés : 5 mg et 11 mg)

XELJANZ en association avec du méthotrexate (MTX) 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).

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

► **Rhumatisme psoriasique** (dosages concernés : 5 mg et 11 mg)

XELJANZ en association au MTX 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.

► **Rectocolite hémorragique** (dosages concernés : 5 mg et 10 mg)

Tofacitinib est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.

02 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle

Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, médecine interne, pédiatre et hépato-gastro-entérologie (XELJANZ 5 mg)

Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie et médecine interne (XELJANZ 10 mg)

Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie et médecine interne (XELJANZ 11 mg)

03 MODALITES D'UTILISATION**

Voir RCP (<http://www.ema.europa.eu/>)

04 STRATEGIE THERAPEUTIQUE*

► **Polyarthrite rhumatoïde**

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge 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 XELJANZ (tofacitinib) dans la stratégie thérapeutique

XELJANZ est le deuxième représentant des inhibiteurs des Janus kinases.

Conformément à son libellé d'indication d'AMM, XELJANZ pourrait être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en 2^{ème} intention (après échec des traitements de fond classiques type méthotrexate) ou en 3^{ème} intention (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).

Cependant, la Commission, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action, et, d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille que, comme OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib), XELJANZ soit utilisé de préférence en 3^{ème} intention ou plus (à savoir après l'échec d'une biothérapie).

La Commission considère que l'association au méthotrexate doit être privilégiée et que la monothérapie doit être réservée aux situations d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée.

► **Rhumatisme psoriasique**

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond. Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales. Concernant les traitements de fond conventionnels synthétiques : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors-AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Chez les patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel des biomédicaments peuvent être proposés : les anti-TNF, anti-IL 23 et anti-IL 17.

Dans certains cas particulier, l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 peut être proposé.

En cas d'inefficacité ou intolérance à un premier biomédicament, après avoir analysé les raisons de l'échec, un 2^{ème} biomédicament peut être envisagé.

Place de la XELJANZ (tofacitinib) 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,

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place du XELJANZ (tofacitinib) 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'ixékinumab et le sécukinumab) et l'anti-IL 12 et 23, (l'ustékinumab), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

► **Rectocolite hémorragique**

Les objectifs du traitement médicamenteux 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^{ème} ligne 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^{ème} ligne de traitement chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, le védolizumab (ENTYVIO) est la seule alternative.

Le traitement chirurgical, à l'origine de complications graves et de nature à altérer la qualité de vie, est envisagé essentiellement dans les formes de RCH invalidantes réfractaires aux médicaments ou en cas de complications aiguës graves (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

Place de la XELJANZ (tofacitinib) dans la stratégie thérapeutique

En 3^{ème} ligne de traitement : chez les patients en échec au traitement conventionnel et aux anti-TNF, le tofacitinib représente 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 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^{ème} ligne de traitement : en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF, compte tenu :

- du besoin médical actuellement couvert par les anti-TNF,
- de l'absence de comparaison directe du tofacitinib à un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable,

la Commission considère que XELJANZ (tofacitinib) n'a pas de place dans cette situation clinique.

Les patients ayant une colite grave relèvent d'une prise en charge médico-chirurgicale où le tofacitinib n'a pas de place.

05 SMR/ASMR*

► Polyarthrite rhumatoïde

La commission de la Transparence a évalué ce médicament le 27/09/2017. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu par la spécialité XELJANZ est important dans son indication AMM.

Amélioration du service médical rendu

Prenant en compte :

- la non-infériorité de XELJANZ (tofacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} intention c'est-à-dire après échec du MTX,
- l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} intention (notamment tocilizumab, abatacept, rituximab) alors qu'elle était faisable,
- et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,

la commission de la Transparence considère que XELJANZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

► Rhumatisme psoriasique

La commission de la Transparence a évalué ce médicament le 05/12/2018. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu par la spécialité XELJANZ est modéré dans son indication AMM.

Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du tofacitinib 5 mg par rapport au placebo chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF ainsi que chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF, en termes de taux de réponse ACR20 et de variation du score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI,
- de la faible pertinence clinique du co-critère de jugement principal ACR20,

- de l'absence de démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire, critère de jugement pertinent dans cette maladie,
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF alors que cette comparaison était possible,
- du besoin médical partiellement couvert notamment par les anti-TNF qui ont démontré leur efficacité sur la destruction articulaire,

la commission de la Transparence considère que 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.

► Rectocolite hémorragique

La CT a évalué ce médicament le 20/03/2019. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu par XELJANZ dans le traitement de la RCH active modérée à sévère est important chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et au traitement par anti-TNF.

Le service médical rendu par XELJANZ dans le traitement de la RCH active modérée à sévère 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.

Amélioration du service médical rendu

Patients en échec du traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) et anti-TNF.

Compte tenu :

- des résultats des études OCTAVE 1, 2 et OCTAVE Sustain démontrant un bénéfice clinique en comparaison au placebo en termes d'induction de la rémission clinique à 8 semaines et de maintien de cette rémission jusqu'à 52 semaines chez des patients en échec du traitement conventionnel ou par anti-TNF, avec une quantité d'effet modérée et du profil de tolérance connu du tofacitinib ;
- de l'absence de donnée clinique en 2ème ligne de traitement ayant comparé XELJANZ à un anti-TNF ;
- du fait que XELJANZ représente une nouvelle alternative (par voie orale) en 3ème ligne de traitement, chez les patients en échec au traitement conventionnel et à un traitement par anti-TNF ;

la commission de la Transparence considère que XELJANZ (tofacitinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) du traitement conventionnel et des anti-TNF.

Patients naïfs d'anti-TNF

Sans objet.

06 PRIX ET REMBOURSEMENT DES PRESENTATIONS DISPONIBLES

► Coût de traitement

Nom et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou C ou cure
XELJANZ 5 mg, comprimé pelliculé	Voie orale	Boite de 56 comprimés	34009 300 881 1 1	
XELJANZ 10 mg, Comprimé pelliculé	Voie orale	Boite de 56 comprimés	34009 301 594 5 3	
XELJANZ 11 mg, comprimé à libération prolongée	Voie orale	Boite de 28 comprimés	34009 301 998 9 3	

Le coût de traitement est renseigné par la DSS.

Selon l'administration prévue, il sera précisé s'il est : journalier, mensuel ou annuel ou coût de cure,...

► Taux de remboursement

Le taux de remboursement est fourni par la DSS.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

*Cf. les avis de la CT, consultables sur le site de la HAS :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267

** Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :
Haute Autorité de Santé – DEAI
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex