



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 AVRIL 2020

upadacitinib

RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement (en monothérapie ou en association au méthotrexate) 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations françaises et européennes, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) repose sur la prescription précoce d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée qui sera diminuée et arrêtée aussi rapidement que possible. Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés. La Commission estime que la prescription d'une biothérapie (en association ou en monothérapie) ne se justifie pas en 1^{ère} ligne, sauf en cas de contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont : les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances, ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),
- En présence de facteurs de mauvais pronostic, l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que l'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK doivent être privilégiés compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au MTX seul.

Il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative et compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse. Selon les recommandations, en deuxième ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission préconise que les nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases, soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie)

Place du médicament

Conformément à son libellé d'AMM, RINVOQ (upadacitinib) pourrait être utilisé après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type méthotrexate) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. »
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non-infériorité de RINVOQ (upadacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} ligne de traitement c'est-à-dire après échec du MTX, sur l'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2), - l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} ligne (notamment les autres anti-TNF, les anti-IL6, l'abatacept et le rituximab), - et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>la commission de la Transparence considère que RINVOQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) 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.</p> <p>La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 5 du présent avis</p>
ISP	RINVOQ (upadacitinib), au même titre que les autres anti-JAK, est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à son libellé d'AMM, RINVOQ (upadacitinib) pourrait être utilisé après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type méthotrexate) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).</p> <p>Cependant, 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, la Commission conseille que, comme OLUMIANT (baricitinib) et XELJANZ (tofacitinib), RINVOQ (upadacitinib) soit utilisé de préférence en <u>3^{ème} ligne ou plus</u> (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie).</p> <p>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.</p>
Population cible	La population de RINVOQ (upadacitinib) en France peut être estimée au maximum à 29 140 patients.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.</p> <p>► Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux relatifs aux phases d'extensions à long terme des études cliniques de phase III SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT et SELECT-BEYOND.</p> <p>► Autre demande La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai maximal de 3 ans.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée**, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue le 16 décembre 2019 dans « *le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). [...]* ».

Cette indication correspond à la 2^{ème} ligne et plus après échec d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) c'est-à-dire les traitements ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie (notamment sur la progression radiologique articulaire). Selon la nomenclature adoptée par l'EULAR dans ses recommandations¹, les DMARD peuvent être classés en 3 catégories :

- Les « *conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs* » (csDMARD) ou traitements de fond classiques obtenus par synthèse chimique, tels que le méthotrexate, la sulfazalazine, le léflunomide ou l'hydroxychloroquine
- Les « *biological DMARD* » (bDMARD) ou traitements de fond biologiques qui sont issus du vivant comme les anti-TNF ou ceux ayant d'autres cibles que le TNF (abatacept, rituximab, tocilizumab)
- Les « *targeted synthetic DMARD* » (tsDMARD) ou traitement de fond de synthèse ciblés concernant les nouveaux agents chimiques de type anti-enzymes.

Ce médicament est le 3^{ème} représentant de la classe des inhibiteurs des Janus Kinases (anti-JAK) évalué par la Commission, appartenant aux tsDMARD. Celle-ci a en effet évalué, en 2017 dans des indications superposables, le baricitinib (OLUMIANT), un inhibiteur sélectif et réversible des JAK 1 et 2² et le tofacitinib (XELJANZ), un inhibiteur des JAK 1 et 3³. Dans ses avis, la Commission a considéré que ces produits apportaient un Service Médical Rendu (SMR) important et une absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la PR active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs DMARD.

RINVOQ (upadacitinib) est un inhibiteur des JAK 1 et JAK1/3. Il s'administre par voie orale (en prise unique journalière) et peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate tout comme OLUMIANT (baricitinib) et XELJANZ (tofacitinib). A noter cependant que XELJANZ n'est utilisé en monothérapie qu'en cas d'intolérance au MTX ou lorsque celui-ci est inadapté et qu'il s'administre 2 fois par jour.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. »

¹ Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 0:1-15.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 juin 2017 pour OLUMIANT. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16116_OLUMIANT_PIC_INS_Avis%202_CT16116.pdf

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 27 septembre 2017 pour XELJANZ. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16198_XELJANZ_PIC_INS_Avis2_CT16198.pdf

03 POSOLOGIE

« Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Posologie

La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500 cellules/mm³, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm³ ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Interruption du traitement

Le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave et ce jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1 Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètres biologiques	Actions	Recommandations de surveillance
Nombre Absolue de Neutrophiles (NAN)	Le traitement doit être interrompu si la NAN est < 1 000 cellules/mm ³ et peut être redémarré dès que la NAN repasse au-dessus de cette valeur	Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient
Nombre Absolue de Lymphocytes (NAL)	Le traitement doit être interrompu si la NAL est < 500 cellules/mm ³ et peut être redémarré dès que la NAL repasse au-dessus de cette valeur	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée	
Lipides	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	
		12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sont limitées sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (grade A de Child-Pugh) ou modérée (grade B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du RINVOQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

RINVOQ doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés. »

04 BESOIN MEDICAL

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur.

Selon les recommandations françaises et européennes^{1,4}, 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. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes (1 à 3 mois) sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint c'est le « contrôle serré » de la maladie avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif clairement défini. En l'absence d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

Un algorithme de prise en charge de la PR selon les recommandations de la Société Française de Rhumatologie (SFR) est présenté en Annexe 1.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses (par exemple augmentation des doses de 5 mg toutes les 1 à 4 semaines), jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine, en fonction du contexte clinique et à la tolérance au traitement).

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La commission de la Transparence a estimé que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association avec le MTX ou en monothérapie), quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'un biologique pourrait être envisagée, serait le cas d'une contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

⁴ Daien C. et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2019 ; 86 ; 135-150.

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines)⁵. En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :
 - les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances,
 - ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que la stratégie d'optimisation dépend de la présence ou non des facteurs de mauvais pronostic ou de mauvaise réponse suivants : présence d'érosions précoces, présence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-peptides citrullinés (particulièrement en cas de taux élevés $\geq 3N$), persistance d'une activité de la maladie modérée à forte malgré un traitement par csDMARD (avec niveau élevé de la vitesse de sédimentation et/ou de la protéine C-réactive ou un nombre élevé d'articulations gonflées), et échec de ≥ 2 csDMARD.

L'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'une première thérapie ciblée, la rotation vers une autre thérapie ciblée se justifie si l'activité de la maladie le nécessite. Ainsi, les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un deuxième anti-TNF ou une thérapie ciblée reposant sur un autre mode d'action.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse permettant d'orienter le choix du clinicien. Il convient toutefois de noter que selon les recommandations de la SFR⁴, en deuxième ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission préconise que les nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases, le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ), soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies. Désormais, on dispose, en plus des biothérapies, de nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases : le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ). A noter qu'une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) grave, y compris des cas d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose veineuse profonde (TVP) a été mis en évidence avec le baricitinib et le tofacitinib. Ce risque de classe potentiel est intégré dans le PGR de RINVOQ (upadacitinib).

Le besoin médical dans le traitement de la PR est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

⁵ O'Dell JR et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. N Engl J Med 2013;369:307-18.
 HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 7/40
 Avis définitif

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : « *les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond* ». Les comparateurs peuvent être utilisés en monothérapie ou en association au méthotrexate.

05.1 Médicaments

Parmi les médicaments pouvant être utilisés à ce stade de la maladie, on distingue (cf. tableau 1) :

5.1.1 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond classiques dont le MTX (en 2^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - deux anti-IL 6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et SC et sarilumab (KEVZARA) par voie SC
 - quatre anti-TNF par voie SC : adalimumab (HUMIRA) et ses biosimilaires, étanercept (ENBREL) et ses biosimilaires, certolizumab pégol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI),
 - un anti-TNF par voie IV : infliximab (REMICADE) et ses biosimilaires
 - un inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T par voie IV et par voie SC : abatacept (ORENCIA),
 - un anti-IL-1 par voie SC : anakinra (KINERET),
 - deux anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT) et tofacitinib (XELJANZ).
- En monothérapie :
 - deux anti-IL 6 par voie IV et/ou SC : tocilizumab (ROACTEMRA) par voie IV et sarilumab (KEVZARA) par voie SC,
 - deux anti-JAK par voie orale : baricitinib (OLUMIANT) et tofacitinib (XELJANZ),
 - trois anti-TNF par voie SC : adalimumab, étanercept et certolizumab pégol.

A noter que l'association triple de traitements de fond classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ce stade la stratégie (2^{ème} ligne).

5.1.2 Les médicaments indiqués dans le traitement de la PR chez les patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF (en 3^{ème} ligne et plus)

- En association au MTX :
 - le tocilizumab et le sarilumav par voie IV et par voie SC,
 - l'abatacept par voie IV et par voie SC,
 - un anticorps monoclonal anti-lymphocytes B par voie IV : rituximab (MABTHERA) et ses biosimilaires (TRUXIMA et RIXATHON).
 - le baricitinib et le tofacitinib par voie orale
- En monothérapie : le tocilizumab, le baricitinib et le tofacitinib.

Tableau 1. Rappel des indications AMM et des SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ actuellement disponibles dans le traitement de la PR

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-JAK (même classe pharmaco-thérapeutique que RINVOQ)					
OLUMIANT (baricitinib) <i>Lilly</i>	OLUMIANT est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). OLUMIANT peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.	21/06/2017	Important	OLUMIANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.	Oui
XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	XELJANZ en association au méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). XELJANZ peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	27/09/2017	Important	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.	
Inhibiteurs d'interleukines					
Anti-IL6					
KEVZARA (sarilumab) <i>Sanofi-Aventis France</i>	En association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté.	10/01/2018	Important	La Commission considère que Kevzara 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.	Oui
ROACTEMRA SC (tocilizumab) <i>Roche</i>	En association au méthotrexate (MTX) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	23/07/2014	Important	La nouvelle formulation SC de ROACTEMRA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse actuellement disponible. En conséquence, ROACTEMRA par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à ROACTEMRA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
ROACTEMRA IV (tocilizumab) Roche	En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que ROACTEMRA, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	09/09/2009 04/12/2013 11/05/2016	Important	- Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le méthotrexate, ROACTEMRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF; - Chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, ROACTEMRA partage l'amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) d'ORENCIA (abatacept) dans la stratégie thérapeutique, En monothérapie, ROACTEMRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (IV) par rapport à l'adalimumab, compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab.	Oui
Anti-IL1					
KINERET (anakinra) Swedish Orphan Biovitrum	Traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul n'est pas satisfaisante.	11/06/2014	Faible	Compte tenu d'une efficacité faible et de la place de l'anakinra en dernier recours dans le traitement de la PR, KINERET n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) dans la stratégie de prise en charge de la PR.	Oui
Anti-TNF					
HUMIRA (adalimumab) Abbvie et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX est inadéquate HUMIRA peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au MTX.	02/11/2005	Important	En association au MTX, HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL, en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires. En monothérapie, il n'a pas été démontré de supériorité d'HUMIRA par rapport au MTX seul chez les patients naïfs de MTX.	Oui
ENBREL (etanercept) Pfizer et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX (sauf contre-indication) ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement avec le MTX est inadaptée Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le MTX, ralentit la progression des dommages structuraux	02/03/2005	Important	ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité clinique mais aussi en termes de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par MTX seul.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.				
CIMZIA (certolizumab pegol) UCB Pharma	En association au MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD), y compris le MTX, 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. Il a été montré que CIMZIA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.	10/03/2010	Important	Chez les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée, CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres anti-TNF alpha (ENBREL, HUMIRA et REMICADE) dans la prise en charge de cette affection	Oui
SIMPONI (golimumab) MSD France	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux DMARD, y compris le MTX, a été inadéquate Il a été démontré que SIMPONI, en association au MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de PR qui ont eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX utilisé à la posologie maximale tolérée.	Oui
REMICADE (infliximab) MSD France et ses biosimilaires	En association avec le MTX, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux DMARDs, dont le MTX, a été inappropriée Dans ces populations de patients, un ralentissement de la destruction articulaire, mesuré par radiographie, a été démontré.	26/04/2006	Important	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF en termes d'efficacité clinique et de ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires, par rapport aux traitements conventionnels, incluant le traitement par le MTX seul.	Oui
Modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T					
ORENCIA IV (abatacept) Bristol-Myers- Squibb	En association avec le MTX, est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX (MTX) ou un anti-TNF Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX	14/03/2012	Important	Avec une efficacité comparable à celle de MABTHERA pour les formes sévères, ORENCIA (abatacept) en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le cadre de ses indications (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements de fond incluant au moins un anti-TNF) dans la stratégie thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde.	Oui
ORENCIA SC (abatacept) Bristol-Myers- Squibb	En association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) incluant le MTX ou un anti-TNF	04/12/2013	Important	Compte-tenu de la démonstration de sa non-infériorité par rapport à la présentation en perfusion intraveineuse, la commission de la Transparence considère qu'ORENCIA en administration sous-cutanée n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ORENCIA en perfusion intraveineuse.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication AMM	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
	Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX				
Anti-lymphocytes B					
MABTHERA (rituximab) Roche et ses biosimilaires	En association au MTX est indiqué pour le traitement de la PR active, sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale). Il a été montré que MabThera, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.	13/12/2006	Important	Dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MABTHERA en association au MTX apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF.	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que l'association triple de traitements de fond classiques (méthotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine) en 2^{ème} ligne de traitement.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours (Si non pourquoi)	Indication (Idem à celle évaluée ou restreinte)	Oui / Non / En cours (Si non pourquoi)	Population(s) (Celle de l'AMM ou restreinte)
Royaume-Uni	Oui	Idem à celle évaluée	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui		Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui		Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Oui		En cours	Celle de l'AMM
Espagne	Oui		En cours	Celle de l'AMM
Italie	Oui		En cours	Celle de l'AMM
USA	Oui	<i>RINVOQ is a Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to or intolerance to methotrexate</i>	Oui	Celle de l'AMM

Informations communiquées par le laboratoire, non vérifiées

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données déposées par le laboratoire à l'appui de sa demande sont issues de 5 études cliniques de phase III randomisées menées en double aveugle :

- Chez les patients naïfs de méthotrexate (dès la 1^{ère} ligne de traitement)
 - o L'étude **SELECT-EARLY** qui a comparé l'upadacitinib en monothérapie (15 ou 30 mg) au MTX. Les résultats de cette étude ne seront pas détaillés dans la mesure où, bien que les patients pouvaient avoir reçu d'autres csDMARD en 1^{ère} ligne, environ 75 % d'entre eux étaient naïfs de tout traitement de fond (1^{ère} ligne) et ne correspondaient donc pas à l'AMM de RINVOQ.
- Chez les patients insuffisamment répondeurs ou avec une réponse inadéquate à un csDMARD (2^{ème} ligne et plus)
 - o L'étude **SELECT-MONOTHERAPY** qui a comparé l'upadacitinib en monothérapie (15 et 30 mg) au MTX chez les patients insuffisamment répondeurs au MTX,
 - o L'étude **SELECT-COMPARE** qui a comparé l'upadacitinib (15 mg) en association au MTX par rapport au MTX + adalimumab ou au MTX + placebo chez des patients avec une réponse inadéquate au MTX,
 - o L'étude **SELECT-NEXT** qui a comparé l'upadacitinib (15 mg et 30 mg) en association à un csDMARD par rapport au placebo + csDMARD, chez des patients avec une réponse inadéquate à au moins un csDMARD
- Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à un bDMARD (3^{ème} ligne et plus)
 - o L'étude **SELECT-BEYOND** qui a comparé l'upadacitinib (15 et 30 mg) en association au MTX par rapport au placebo + MTX

A noter que 2 posologies de l'upadacitinib ont été évaluées dans ces études (15 et 30 mg) mais seule la posologie de 15 mg par jour a été validée par l'AMM.

Par ailleurs, le laboratoire a déposé les résultats d'une méta-analyse en réseau qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'upadacitinib par rapport aux autres inhibiteurs de JAK (baricitinib et tofacitinib) chez les patients déjà traités par csDMARD et/ou bDMARD (2^{ème} ligne et plus).

07.1 Efficacité issue des études cliniques

7.1.1 Méthodes

Tableau 2. Méthodologie des études cliniques ayant évalué l'efficacité de RINVOQ dans la PR en 2^{ème} ligne et plus

Référence	Patients en échec à au moins un csDMARD (2 ^{ème} ligne et plus)			Patients en échec à au moins un bDMARD (3 ^{ème} ligne et plus)
	EN MONOTHERAPIE	EN ASSOCIATION A UN csDMARD		
	SELECT-MONOTHERAPY (M15-555)	SELECT-COMPARE (M14-465)	SELECT-NEXT (M13-549)	SELECT-BEYOND (M13-542)
<i>Clinicaltrials.gov</i>	NCT02706951	NCT02629159	NCT02675426	NCT02706847
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus comparateur actif (MTX), menée en double aveugle et en groupes parallèles	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo (supériorité) et adalimumab (non-infériorité), menée en double aveugle et en groupes parallèles	Etude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles.	Etude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles
Objectifs principaux	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (15 et 30 mg) en monothérapie par rapport au MTX chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (période 1)	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (15 mg) en association au MTX par rapport au MTX seul ou en association à l'adalimumab chez des patients en réponse inadéquate au MTX	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (15 et 30 mg) en association à un csDMARD par rapport au placebo + csDMARD chez des patients en réponse inadéquate à un csDMARD	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (15 et 30 mg) en association à un csDMARD par rapport au placebo + csDMARD chez des patients en réponse inadéquate ou intolérants à un bDMARD
Date et durée de l'étude	<u>Date du 1^{er} patient inclus</u> : 23/03/2016 <u>Date de l'analyse principale</u> : 02/10/2017 (période 1)	<u>Date du 1^{er} patient inclus</u> : 01/12/2015 <u>Date de l'analyse principale</u> : 02/02/2018 (semaine 26)	<u>Date du 1^{er} patient inclus</u> : 17/12/2015 <u>Date de l'analyse principale</u> : 21/04/2017 (période 1)	<u>Date du 1^{er} patient inclus</u> : 15/03/2016 <u>Date de l'analyse principale</u> : 27/06/2017 (période 1)
Cadre de l'étude	138 centres dans 24 pays (0 centre en France)	286 centres dans 41 pays (1 centre en France ayant inclus 3 patients)	150 centres dans 35 pays (2 centres en France ayant inclus 2 patients)	152 centres dans 26 pays (5 centres en France ayant inclus 5 patients)
Schéma de l'étude*	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Période 1 (S0 à S14)</u> : période de traitement en double-aveugle, contrôlée vs. MTX. Visites à S2, S4, S8 et S14. - <u>Période 2 (S15 à S226)</u> : période d'extension à long terme en aveugle : traitement par upadacitinib pour tous les patients éligibles. Les patients sous MTX en continu lors de la période 1 recevaient l'upadacitinib lors de la période 2 à la dose correspondante au placebo reçue lors de la période 1. Un traitement de secours (initiation ou optimisation du traitement de fond 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Période 1 (S0 à S48)</u> : période de traitement en double-aveugle, contrôlée vs. adalimumab et placebo. Aux S14, S18 ou S22, les patients sous placebo ou adalimumab avec une amélioration < 20 % NAD et NAG devaient être traités par upadacitinib et les patients sous upadacitinib devaient passer à l'adalimumab. A la S26, tous les patients sous placebo et les patients non répondeurs à l'adalimumab (CDAI ≤10) devaient passer sous upadacitinib. 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Période 1 (S0 à S12)</u> : période de traitement en double-aveugle, contrôlée vs. placebo. - <u>Période 2 (S13 à 5 ans)</u> : période d'extension à long terme en aveugle : traitement par upadacitinib pour tous les patients éligibles. Les patients sous placebo lors de la période 1 recevaient l'upadacitinib lors de la période 2 à la dose correspondante au placebo reçu lors de la période 1. Une optimisation du traitement de fond associé pouvait être envisagée 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Période 1 (S0 à S24)</u> : période de traitement en double-aveugle vs. placebo. A S12, les patients sous placebo devaient être traités par upadacitinib - <u>Période 2 (S25 à 5 ans)</u> : période d'extension à long terme en double aveugle : les patients éligibles pouvaient poursuivre le traitement par upadacitinib. Une optimisation du traitement de fond associé pouvait être envisagée à partir de S24 pour les patients non répondeurs à leur traitement initial.

	associé) pouvait être débuté à partir de S26 pour les patients non répondeurs. Visites à S20, S26, S36, S48 et toutes les 12 semaines ensuite - <u>Période de suivi</u> (30 jours)	- <u>Période 2 (S49 à 5 ans)</u> : période d'extension à long terme en double aveugle : les patients éligibles pouvaient poursuivre le traitement en cours à la fin de la période 1 (upadacitinib ou adalimumab). - <u>Période de suivi</u> (100 jours)	à partir de S24 pour les patients non répondeurs à leur traitement initial. - <u>Période de suivi</u> (30 jours)	- <u>Période de suivi</u> (30 jours)
Principaux critères d'inclusion	- Adultes - Diagnostic de PR (critères ACR/EULAR 2010) ≥ 3 mois - Réponse inadéquate au MTX (traitement ≥ 3 mois, et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant inclusion dans l'étude) - Patients capables de tolérer une dose de MTX ≥ 10 mg/semaine - NAD ≥ 6/68 et NAG ≥ 6/66 - CRP ≥ 3 mg/L	- Adultes - Diagnostic de PR (critères ACR/EULAR 2010) ≥ 3 mois - Réponse inadéquate au MTX (traitement ≥ 3 mois, et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant inclusion dans l'étude) - Patients capables de tolérer une dose de MTX ≥ 10 mg/semaine - Au moins 3 érosions osseuses ou au moins 1 érosion et des anti-CCP et/ou des FR positifs - NAD ≥ 6/68 et NAG ≥ 6/66 - CRP ≥ 5 mg/L	- Adultes - Diagnostic de PR (critères ACR/EULAR 2010) ≥ 3 mois - Réponse inadéquate à au moins un csDMARD (traitement ≥ 3 mois, et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant inclusion dans l'étude) - NAD ≥ 6/68 et NAG ≥ 6/66 - CRP ≥ 3 mg/L	- Adultes - Diagnostic de PR (critères ACR/EULAR 2010) ≥ 3 mois - Réponse inadéquate après ≥ 3 mois de traitement ou interruption pour intolérance ou toxicité (quelle que soit la durée) à ≥ 1 bDMARD - Traitement par csDMARD depuis ≥ 3 mois, et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant inclusion dans l'étude - NAD ≥ 6/68 et NAG ≥ 6/66 - CRP ≥ 3 mg/L
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédent de traitement par un bDMARD ou tsDMARD - Antécédent d'une autre pathologie articulaire inflammatoire - Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire)	- Antécédent de traitement par un tsDMARD ou en réponse inadéquate à un bDMARD après ≥ 3 mois - Antécédent d'une autre pathologie articulaire inflammatoire - Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire)	- Antécédent de traitement par un tsDMARD ou en réponse inadéquate à un bDMARD - Antécédent d'une autre pathologie articulaire inflammatoire - Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire)	- Antécédent de traitement par un tsDMARD - Antécédent d'une autre pathologie articulaire inflammatoire - Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire)
Randomisation et traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:1:1) pour recevoir : - upadacitinib 30 mg 1x/j PO + placebo du MTX - upadacitinib 15 mg 1x/j PO + placebo du MTX - MTX en continu + placebo de l'upadacitinib 30 mg - MTX en continu + placebo de l'upadacitinib 15 mg Le traitement par MTX était donné à la dose utilisée avant la randomisation (MTX [15 à 25 mg/sem ou ≥ 10 mg/sem si intolérant à 12,5 mg/sem]).	Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:1) pour recevoir : - upadacitinib 15 mg 1x/j PO + placebo adalimumab - placebo de l'upadacitinib + placebo de l'adalimumab - adalimumab SC 40 mg toutes les 2 semaines + placebo upadacitinib Les traitements des 3 groupes étaient associés au traitement par MTX à dose stable utilisé avant la randomisation (MTX [15 à 25 mg/sem ou ≥ 10 mg/sem si intolérant à 12,5 mg/sem]).	Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:1:1) pour recevoir : - upadacitinib 30 mg 1x/j PO - upadacitinib 15 mg 1x/j PO - placebo de l'upadacitinib 30 mg - placebo de l'upadacitinib 15 mg Les traitements des 4 groupes étaient associés au traitement par csDMARD à dose stable utilisé avant la randomisation (MTX [15 à 25 mg/sem ou ≥ 10 mg/sem si intolérant à 12,5 mg/sem], sulfasalazine [≤ 3000 mg/j], hydroxychloroquine, [≤ 400 mg/j], chloroquine [≤ 250 mg/j], leflunomide [≤ 20 mg/j]).	Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:1:1) pour recevoir : - upadacitinib 30 mg 1x/j PO - upadacitinib 15 mg 1x/j PO - placebo de l'upadacitinib 30 mg - placebo de l'upadacitinib 15 mg Les traitements des 4 groupes étaient associés au traitement par csDMARD à dose stable utilisé avant la randomisation (MTX [7,5 à 25 mg/sem], sulfasalazine [≤ 3000 mg/j], hydroxychloroquine, [≤ 400 mg/j], chloroquine [≤ 250 mg/j], leflunomide [≤ 20 mg/j]).

Traitements concomitants	- Supplémentation en acide folique pendant le traitement par MTX.	- Poursuite du MTX à dose stable. - Supplémentation par acide folique pendant le traitement par MTX.	- Poursuite du csDMARD (MTX, SSZ HCQ, CQ ou LEF) à dose stable. - Supplémentation par acide folique pendant le traitement par MTX.	- Poursuite du csDMARD (MTX, SSZ HCQ, CQ ou LEF) à dose stable. - Supplémentation par acide folique pendant le traitement par MTX.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2) ⁶ à S14	Pourcentage de patients en rémission clinique (score DAS28 < 2,6) à S12 (upadacitinib vs placebo)	Pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2) à S12	Pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2) à S12
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	<ol style="list-style-type: none"> Variation du score DAS28 à S14 Variation du score HAQ-DI⁷ à S14 Taux de réponse ACR20⁸ à S14 Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S14 Pourcentage de patients avec score DAS28 < 2,6 à S14 Variation de la durée du dérouillage matinal à S14 	<ol style="list-style-type: none"> Variation du score mTSS⁹ à S26 Pourcentage de patients avec score DAS28 \leq 3,2 à S12 Variation du score DAS28 à S12 Variation du score HAQ-DI à S12 Taux de réponse ACR20 à S12 Pourcentage de patients avec score DAS28 \leq 3,2 à S12 (non-infériorité vs adalimumab)⁸ Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S12 Pourcentage de patients avec score CDAI¹⁰ \leq 10 à S12 Variation de la durée du dérouillage matinal à S12 Variation du sous score fatigue FACIT¹¹ à S12 Pourcentage de patients avec une variation du score mTSS \leq 0 à S26 	<ol style="list-style-type: none"> Variation du score DAS28 à S12 Variation du score HAQ-DI à S12 Taux de réponse ACR20 à S12 Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S12 Pourcentage de patients avec score DAS28 < 2,6 à S12 Pourcentage de patients avec score CDAI \leq 10 à S12 Variation de la durée du dérouillage matinal à S12 Variation du sous score fatigue FACIT à S12 	<ol style="list-style-type: none"> Variation du score DAS28 à S12 Taux de réponse ACR20 à S12 Variation du questionnaire de santé HAQ-DI à S12 Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S12

⁶ Le score DAS28 permet de mesurer l'activité de la maladie. Il comprend 4 variables (nombre d'articulations douloureuses sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées sur 28 articulations, évaluation globale de la maladie par le patient sur une échelle EVA, marqueurs de l'inflammation : VS ou CRP). Un score DAS28-CRP ou VS > 5,1 signifie une activité élevée de la maladie, DAS28-CRP ou VS \leq 3,2 indique une faible activité, un DAS28-CRP ou VS < 2,6 indique la rémission de la maladie.

⁷ L'indice d'évaluation de la capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de santé évalue le niveau de capacité fonctionnelle motrice d'un patient à travers 20 questions représentatives de l'ensemble de l'activité fonctionnelle du patient au quotidien. Une augmentation de l'index HAQ-DI est associée à une détérioration de la capacité fonctionnelle alors qu'une diminution est associée à une amélioration de la capacité fonctionnelle.

⁸ Les réponses ACR (*American College of Rheumatology*) sont évaluées selon l'échelle qui comprend 7 variables : nombre d'articulations douloureuses mesuré sur 28 articulations, nombre d'articulations gonflées mesuré sur 28 articulations, marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP ou VS), évaluation de la douleur par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le patient (EVA), évaluation de l'activité de la maladie par le médecin (EVA), évaluation par le patient de sa fonction physique (selon l'indice HAQ-DI). Une réponse ACR 20 correspond à une amélioration de 20%.

⁹ Score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) évalue radiologiquement l'érosion (0 à 5 ou 0 à 10 pour les pieds) et le pincement de l'interligne articulaire (0 à 4) de 3 zones articulaires : les mains, les poignets et les pieds. Il s'agit de la somme du score d'érosion osseuse (quantifié de 0 à 280) sur 44 articulations et du score de pincement de l'interligne articulaire (quantifié de 0 à 168) sur 42 articulations, pour un score maximal de 448. Plus le score est élevé plus les lésions articulaires sont sévères.

¹⁰ L'indice d'activité clinique de la maladie évalue la rémission clinique de la PR. Il s'agit de la somme numérique de quatre scores individuels : (nombre d'articulations douloureuses/28 articulations, nombre d'articulations gonflées/28 articulations, évaluation de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin (EVA)). Le CDAI varie de 0 à 76. La rémission CDAI est définie pour un score \leq 2,8.

¹¹ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Il comprend 13 items cotés chacun de 0 à 4. Plus le score est élevé plus le niveau de fatigue est faible.

Calcul du nombre de patients nécessaires	Afin de détecter, avec une puissance de 90 % et un niveau de signification bilatéral de 0,025, une différence de 22 % sur le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (DAS28 \leq 3,2) et en considérant un pourcentage de 15 % sous MTX, 600 patients étaient nécessaires.	Afin de détecter, avec une puissance de 90 % et un niveau de signification bilatéral de 0,05, une différence de 19,3 % du taux de la rémission clinique (en supposant un taux de rémission clinique de 6,2 % sous placebo), 1500 patients étaient nécessaires.	Afin de détecter, avec une puissance de 90 % et un niveau de signification bilatéral de 0,025, une différence de 22 % dans le taux de faible activité de la maladie DAS28 (en supposant un changement dans l'activité de la maladie de 15 % sous placebo), 600 patients étaient nécessaires	Afin de détecter, avec une puissance de 90 % et un niveau de signification bilatéral de 0,025, une différence de 17 % dans le taux de faible activité de la maladie DAS28 (en supposant un changement dans l'activité de la maladie de 12 % sous placebo), 450 patients étaient nécessaires
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT modifiée (ITTm) = patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (utilisé pour les analyses d'efficacité) - Population PP (per protocole) = patients inclus dans la population ITTm sans déviation majeure au protocole - Population de tolérance = patients ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu (utilisée pour l'analyse de la tolérance) <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Des comparaisons entre les groupes ont été effectuées au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel concernant les variables binaires et à l'aide du modèle ANCOVA concernant les variables continues. La méthode NRI a servi de principale méthode d'analyse pour les critères de jugement binaires et les imputations multiples ont été utilisées pour les critères continus.</p> <p>Pour suivre le score mTSS, l'extrapolation linéaire a été la méthode d'analyse principale ; une analyse de sensibilité a été effectuée pour les cas observés.</p> <p>Concernant le critère de jugement secondaire score de faible activité de la maladie à S12 dans l'étude SELECT-COMPARE, la non-infériorité de l'upadacitinib vs adalimumab a été testée en utilisant l'IC_{95%} de différence de traitement avec une marge de non-infériorité de 10 %. Si atteinte, la supériorité a ensuite été testée (analyse exploratoire).</p> <p>Des analyses en sous-groupe ont été réalisées en fonction des principaux facteurs de stratification.</p> <p>L'analyse de la tolérance a été effectuée de façon descriptive.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u></p> <p>Un contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests a été réalisé via une procédure d'analyse hiérarchique concernant certains critères secondaires.</p> <p>Les autres critères secondaires sont considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha et ne sont pas décrits</p>			

**Les schémas des études sont disponibles en Annexe 2 ; § l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés de l'étude SELECT-COMPARE ont été testés vs placebo sauf le critère n°6 (non-infériorité vs adalimumab) ; MTX : méthotrexate ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; NAD : Nombre d'articulations douloureuses ; NAG : nombre d'articulations gonflées ; CRP : Protéine C réactive ; CDAI : indice d'activité clinique de la maladie ; SSZ : sulfasalazine ; HCQ : hydroxychloroquine ; CQ : chloroquine ; LEF : leflunomide ; ACR : American College of Rheumatology ; EULAR : European League Against Rheumatism*

7.1.2 Résultats

7.1.2.1 Étude SELECT-MONOTHERAPY (en monothérapie, patients en échec au MTX)

► Effectifs

Au total, 648 patients ont été randomisés dans l'étude, 217 dans le groupe upadacitinib 15 mg, 215 dans le groupe upadacitinib 30 mg et 216 dans le groupe méthotrexate (MTX). Tous ont reçu au moins une dose de traitement constituant la population ITTm.

► Suivi et exposition au traitement

Parmi ces 648 patients, 92,3 % (n = 598) étaient toujours sous traitement à la semaine 14 (94,0 % dans le groupe upadacitinib 30 mg, 91,7 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et 91,2 % dans le groupe MTX). Les principales raisons d'arrêt du traitement à cette date étaient les événements indésirables (n = 17 ; 2,8 % dans les groupes upadacitinib, 2,3 % dans le groupe MTX) et le retrait du consentement (n = 19 ; 2,9 %). Le manque d'efficacité a concerné 4 patients du groupe MTX et 1 seul patient du groupe upadacitinib 15 mg.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (80,7 %), d'âge médian 56 ans (min- max : 20 – 80), d'origine caucasienne (81,6 %) et avec un IMC médian de 27,9 kg/m². Pour une majorité d'entre eux, les patients n'avaient jamais fumé (61,7 %) et n'avaient jamais consommé d'alcool (57,1 %).

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients sous upadacitinib semblaient avoir une maladie plus ancienne (4,1 ans depuis le diagnostic en médiane vs 2,7 ans dans le groupe MTX)

Concernant les facteurs pronostiques, les scores de sévérité étaient comparables entre les groupes (score DAS28 médian de 5,5 et score CDAI médian de 35,5), le temps médian de déverrouillage matinal était de 90 minutes et la concentration en CRP de 8,4 mg/dl. L'ensemble des patients était sous MTX à l'inclusion conformément aux critères d'inclusion (dose moyenne journalière de 16,7 mg) et sous corticoïdes oraux pour 50 % d'entre eux.

► Critères de jugement principal : score DAS28 \leq 3,2 à la semaine 14 (population ITTm)

A la date d'analyse (02/10/2017), le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (DAS28 \leq 3,2) était de 19,4 % (n=42 ; IC_{95%} [14,2 ; 24,7]) dans le groupe placebo, 44,7 % (n = 97 ; IC_{95%} [38,1 ; 51,3]) dans le groupe upadacitinib 15 mg, et de 53,0 % (n = 114 ; IC_{95%} [46,4 ; 59,7]) dans le groupe upadacitinib 30 mg. Les différences entre les groupes placebo et upadacitinib 15 mg (Δ = 25,3 % ; IC_{95%} [16,8 ; 33,7] ; p < 0,001) et entre les groupes placebo et upadacitinib 30 mg (Δ = 33,6 % ; IC_{95%} [25,1 ; 42,1] ; p < 0,001) étaient statistiquement significatives au risque d'erreur alpha bilatéral de 2,5 %.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité de l'upadacitinib aux posologies de 15 et 30 mg par rapport au MTX a été démontrée, de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 %, sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 3 ci-dessous).

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Tableau 3. Résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude SELECT-MONOTHERAPY ; population ITTm ; 02/10/2017)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe Upadacitinib 15 mg N = 217	Groupe Upadacitinib 30 mg* N = 215	Groupe MTX N = 216
Variation du score DAS28 à S14			
n	215	213	215
Variation à S14	-2,29	-2,61	-1,20
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-1,08 [-1,32 ; -0,85]	-1,40 [-1,64 ; -1,17]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du score HAQ-DI à S14			
n	216	215	216
Variation à S14	-0,65	-0,73	-0,32
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-0,33 [-0,43 ; -0,22]	-0,41 [-0,51 ; -0,30]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Taux de réponse ACR20 à S14			
Taux de réponse à S14	67,7	71,2	41,2
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	26,5 [17,5 ; 35,6]	30,0 [21,0 ; 38,9]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S14			
n	200	201	195
Variation à S14	8,28	10,19	4,32
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	3,97 [2,52 ; 5,42]	5,87 [4,42 ; 7,32]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec score DAS28 < 2,6 à S14			
Variation à S14	28,1	40,5	8,3
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	19,8 [12,8 ; 26,8]	32,1 [24,6 ; 39,7]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation de la durée du dérouillage matinal à S14			
n	199	202	196
Variation à S14	-94,56	-102,34	-53,03
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-41,53 [-66,56 ; -16,50]	-49,31 [-74,23 ; -24,40]	-
p ajusté	0,001	< 0,001	-

*Upadacitinib 30 mg / jour, posologie non validée par l'AMM ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; S12 : visite de la semaine 12.

7.1.2.2 Étude SELECT-COMPARE (en association au MTX, patients en échec au MTX)

► Effectifs

Au total, 1 629 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement, 651 dans le groupe upadacitinib 15 mg + MTX, 327 dans le groupe adalimumab + MTX et 651 dans le groupe placebo + MTX, constituant la population ITTm.

► Suivi et exposition au traitement

Parmi ces 1 629 patients, 94,5 % (n = 1 540) étaient toujours sous traitement à la semaine 14 (95,2 % dans les groupes upadacitinib et placebo et 91,7 % dans le groupe adalimumab. Les principales raisons d'arrêt du traitement à cette date étaient les événements indésirables (n = 40 ; 1,5 % dans le groupe placebo, 2,3 % dans le groupe upadacitinib et 4,6 % dans le groupe adalimumab) et le retrait du consentement (n = 32 ; 2,0 %). Le manque d'efficacité a concerné seulement 1 patient du groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (79,3 %), d'âge médian 55 ans (min-max : 19 – 86), d'origine caucasienne (87,7 %) et avec un IMC médian de 27,6 kg/m². Pour une majorité d'entre eux, les patients n'avaient jamais fumé (65,7 %) et n'avaient jamais consommé d'alcool (68,5 %).

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Le temps médian depuis le diagnostic était de 5,6 ans. Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptide citrulliné étaient chacun présents dans environ 80 % des cas (comparable entre les groupes).

Concernant les facteurs pronostiques, les scores de sévérité étaient comparables entre les groupes (score DAS28 médian de 5,8 et score CDAl médian de 38,7), le temps médian de déverrouillage

matinal état de 100 minutes (90 dans le groupe upadacitinib vs 120 dans le groupe placebo) et la concentration en CRP de 10,8 mg/dL.

L'ensemble des patients était sous MTX à l'inclusion conformément aux critères d'inclusion (dose médiane journalière de 15 mg) et 60,3 % des patients étaient également traités par corticoïdes oraux.

► Critères de jugement principal : score DAS28 \leq 2,6 à S12 (population ITTm)

A noter que le critère de jugement principal n'a concerné que la comparaison upadacitinib vs placebo (supériorité). A la date d'analyse (02/02/2018), le pourcentage de patients en rémission clinique (score DAS28 $<$ 2,6) était de 6,1 % (n = 40/651 ; IC_{95%} [4,3 ; 8,0]) dans le groupe placebo + MTX et de 28,7 % (n = 187/651 ; IC_{95%} [25,2 ; 32,2]) dans le groupe upadacitinib 15 mg + MTX. La différence entre les groupes était statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 % (Δ = 22,6 % ; IC_{95%} [18,6 ; 26,5] ; p < 0,001)

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité de l'upadacitinib + MTX a été testée par rapport au groupe placebo + MTX sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés à l'exception du critère n°6 (pourcentage de patients avec score DAS28 \leq 3,2 à S12) qui a concerné la non-infériorité de l'upadacitinib + MTX vs adalimumab + MTX.

La supériorité de l'upadacitinib + MTX vs placebo + MTX, sur l'ensemble de ces critères (incluant une démonstration d'un effet structural via le score mTSS), ainsi que la non-infériorité de l'upadacitinib + MX vs adalimumab + MTX sur l'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2), ont été démontrées de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (cf. tableau 4 ci-dessous).

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Tableau 4. Résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude SELECT-COMPARE ; population ITTm ; 02/02/2018)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe Upadacitinib 15 mg + MTX N = 651	Groupe placebo* + MTX N = 651
Variation du score mTSS à S26		
n	593	599
Variation à S26	0,24	0,92
Différence vs placebo [IC _{95%}]	-0,67 [-0,97 ; -0,37]	-
p ajusté	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec score DAS28 \leq 3,2 à S12		
Pourcentage à S12	45,0	13,8
Différence vs placebo [IC _{95%}]	31,2 [26,5 ; 35,8]	-
p ajusté	< 0,001	-
Variation du score DAS28 à S12		
n	634	643
Variation à S12	-2,48	-1,15
Différence vs placebo [IC _{95%}]	-1,33[-1,47 ; -1,19]	-
p ajusté	< 0,001	-
Variation du score HAQ-DI à S12		
n	644	648
Variation à S12	-0,60	-0,28
Différence vs placebo – [IC _{95%}]	-0,31 [-0,37 ; -0,25]	-
p ajusté	< 0,001	-
Taux de réponse ACR20 à S12		
Taux de réponse à S12	70,5	36,4
Différence vs placebo [IC _{95%}]	34,1 [29,0 ; 39,2]	-
p ajusté	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec score DAS28 \leq 3,2 à S12 (non-infériorité vs adalimumab)*		
n	651	327
Pourcentage à S12	45,0	28,7
Différence vs adalimumab [IC _{95%}]	16,3 [10,0 ; 22,5]	-
BNI ; p ajusté	10 % ; < 0,001	-

Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S12		
n	616	616
Variation à S12	7,89	3,56
Différence vs placebo – [IC _{95%}]	4,33 [3,52 ; 5,15]	-
p ajusté	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec score CDAI ≤ 10 à S12		
Pourcentage à S12	40,4	16,3
Différence vs placebo – [IC _{95%}]	24,1 [19,4 ; 28,8]	-
p ajusté	< 0,001	-
Variation de la durée du dérouillage matinal à S12		
n	618	619
Variation à S12	-92,63	-48,59
Différence vs placebo – [IC _{95%}]	-44,04 [-55,39 ; -32,69]	-
p ajusté	< 0,001	-
Variation du sous score fatigue FACIT à S12		
n	612	613
Variation à S12	8,95	4,81
Différence vs placebo – [IC _{95%}]	4,15 [3,13 ; 5,16]	-
p ajusté	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec une variation du score mTSS ≤ 0 à S26		
n	593	599
Pourcentage à S26	83,5	76,0
Différence vs placebo – [IC _{95%}]	7,5 [3,0 ; 12,1]	-
p ajusté	< 0,01	-

* l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés de l'étude SELECT-COMPARE ont été testé vs placebo sauf le critère n°6 (non-infériorité vs adalimumab) ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; S12 : visite de la semaine 12.

7.1.2.3 Étude SELECT-NEXT (en association à csDMARD, patients en échec à csDMARD)

► Effectifs

Au total, 661 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude, 221 dans le groupe upadacitinib 15 mg + csDMARD, 219 dans le groupe upadacitinib 30 mg + csDMARD et 221 dans le groupe placebo + csDMARD, constituant la population ITTm.

► Suivi et exposition au traitement

Parmi ces 661 patients, 94,1 % (n = 622) étaient toujours dans l'étude à la semaine 12 et 93,5 % (n = 618) étaient toujours sous traitement à cette date. Les principales raisons d'arrêt du traitement étaient les événements indésirables (n = 18) et le retrait du consentement (n = 13). Le manque d'efficacité a concerné seulement 4 patients du groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (78,7 %), d'âge médian 57 ans (min - max : 21 – 86), d'origine caucasienne (84,9 %) et avec un IMC médian de 28,3 kg/m². A noter qu'il semblait y avoir moins de femmes dans le groupe placebo que dans les groupes upadacitinib (75,1 % vs 80,5 %). Pour une majorité d'entre eux, les patients n'avaient jamais fumé (56,9 %) et environ 1 patient sur 2 n'avaient jamais consommé d'alcool (51,7 %).

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Le temps médian depuis le diagnostic était de 4,2 ans. Le facteur rhumatoïde et le peptide anti-citrulliné étaient chacun présent dans plus de 70 % des cas (comparable entre les groupes).

Concernant les facteurs pronostiques, les scores de sévérité étaient comparables entre les groupes (score DAS28 médian de 5,6 et score CDAI médian de 36,4), le temps médian de déverrouillage matinal était de 90 minutes et la concentration en CRP de 8,5 mg/dL.

L'ensemble des patients était sous csDMARD à l'inclusion conformément aux critères d'inclusion (dont 60,5 % sous MTX seul et 20,5 % sous MTX + un autre csDMARD). A noter également que 12,7 % des patients (n = 84) avaient préalablement été traité par bDMARD.

► **Critères de jugement principal : score DAS28 \leq 3,2 à la semaine 12 (population ITTm)**

A la date d'analyse (21/04/2017), le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (DAS28 \leq 3,2) était de 17,2 % (n = 38 ; IC_{95%} [12,2 ; 22,2]) dans le groupe placebo + csDMARD, 48,4 % (n = 107 ; IC_{95%} [41,8 ; 55,0]) dans le groupe upadacitinib 15 mg + csDMARD, et de 47,9 % (n = 105 ; IC_{95%} [41,3 ; 54,6]) dans le groupe upadacitinib 30 mg + csDMARD. Les différences entre les groupes placebo et upadacitinib 15 mg (Δ = 31,2 % ; IC_{95%} [23,0 ; 39,5] ; p < 0,001) et entre les groupes placebo et upadacitinib 30 mg (Δ = 30,8 % ; IC_{95%} [22,5 ; 39,0] ; p < 0,001) étaient statistiquement significatives au risque d'erreur alpha bilatéral de 2,5 %.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

La supériorité de l'upadacitinib aux posologies de 15 et 30 mg en association à un csDMARD par rapport au placebo + csDMARD a été démontrée, de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 %, sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 5 ci-dessous).

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Tableau 5. Résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude SELECT-NEXT ; population ITTm ; 21/04/2017)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe Upadacitinib 15 mg + csDMARD N = 221	Groupe Upadacitinib 30 mg + csDMARD * N = 219	Groupe placebo + csDMARD N = 221
Variation du score DAS28 à S12			
n	217	219	220
Variation à S12	-2,20	-2,34	-1,02
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-1,18 [-1,42 ; -0,94]	-1,32 [-1,56 ; -1,08]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du score HAQ-DI à S12			
n	216	219	220
Variation à S12	-0,59	-0,54	-0,25
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-0,33 [-0,43 ; -0,24]	-0,28 [-0,38 ; -0,18]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Taux de réponse ACR20 à S12			
Taux de réponse à S12	63,8	66,2	35,7
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	28,1 [19,1 ; 37,0]	30,5 [21,6 ; 39,4]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S12			
n	209	197	207
Variation à S12	7,58	8,01	3,03
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	4,55 [3,13 ; 5,98]	4,98 [3,54 ; 6,42]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec score DAS28 < 2,6 à S12			
Variation à S12	30,8	28,3	10,0
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	20,8 [13,6 ; 28,1]	18,4 [11,2 ; 25,5]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Pourcentage de patients avec score CDAI \leq 10 à S12			
Variation à S12	40,3	42,0	19,0
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	21,3 [13,0 ; 29,5]	23,0 [14,7 ; 31,3]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation de la durée du dérouillage matinal à S12			
n	207	197	202
Variation à S12	-85,28	-85,13	-34,27
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-51,01 [-78,14 ; -23,87]	-50,86 [-78,19 ; -23,53]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du sous score fatigue FACIT à S12			
n	207	197	207
Variation à S12	7,91	7,74	2,96
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	4,95 [3,31 ; 6,60]	4,78 [3,12 ; 6,44]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-

*Upadacitinib 30 mg/jour : posologie non validée par l'AMM ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; S12 : visite de la semaine 12.

7.1.2.4 Etude SELECT-BEYOND (en association à csDMARD, patients en échec à bDMARD)

► Effectifs

Au total, 499 patients ont été randomisés dans l'étude dont 1 n'a pas reçu de traitement. La population ITTm était donc constituée de 498 patients, 164 dans le groupe upadacitinib 15 mg + csDMARD, 165 dans le groupe upadacitinib 30 mg + csDMARD et 169 dans le groupe placebo + csDMARD (85 dans le groupe placebo de l'upadacitinib 15 mg et 84 dans le groupe placebo de l'upadacitinib 30 mg).

► Suivi et exposition au traitement

Parmi ces 498 patients, 91,8 % (n = 457) étaient toujours dans l'étude à la semaine 12 et 90,6 % (n = 451) étaient toujours sous traitement à cette date. Ces pourcentages étaient légèrement plus importants dans le groupe upadacitinib 15 mg (95,7 % et 95,1 % respectivement) et plus faibles dans le groupe placebo 15 mg (88,2 % et 84,7 % respectivement). Les principales raisons d'arrêt du traitement étaient le manque d'efficacité (10 patients sous placebo vs 1 patients sous upadacitinib) et les événements indésirables (16 patients sous upadacitinib [dont 13 sous upadacitinib 30 mg] vs 7 patients sous placebo).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes (83,9 %), d'âge médian 59 ans (min- max : 23 – 87), d'origine caucasienne (86,9 %) et avec un IMC médian de 29,4 kg/m². Les patients semblaient néanmoins plus souvent en surpoids dans les groupes upadacitinib par rapport aux groupes placebo (IMC médian 29,7 kg/m² vs 27,9 kg/m²) et moins souvent fumeurs (49,5 % vs 62,1 %). Environ 1 patient sur 2 n'avait jamais consommé d'alcool (50,7 %).

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients sous placebo semblaient avoir une maladie plus ancienne (12,3 ans depuis le diagnostic en médiane vs 10,1 ans dans le groupe upadacitinib). Le facteur rhumatoïde et le peptide anti-citrulliné étaient chacun présent dans environ 70 % des cas (comparable entre les groupes).

Concernant les facteurs pronostiques, les scores de sévérité étaient comparables entre les groupes (score DAS28 médian de 5,8 et score CDAI médian de 39,4), le temps médian de déverrouillage matinal était de 120 minutes et la concentration en CRP de 8,9 mg/dL.

L'ensemble des patients était sous csDMARD à l'inclusion conformément aux critères d'inclusion (dont 73,8 % sous MTX seul et 9,5 % sous MTX + un autre csDMARD). Seuls 30,9 % des patients avaient reçu plus de 2 bDMARD et une majorité de patients étaient en échec d'au moins un anti-TNF (90,3 %).

► Critères de jugement principal : score DAS28 ≤ 3,2 à la semaine 12 (population ITTm)

A la date d'analyse (27/06/2017), le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (DAS28 ≤ 3,2) était de 14,2 % (24/169 ; IC_{95%} [8,9 ; 19,5]) dans le groupe placebo + csDMARD, 43,3 % (71/164 ; IC_{95%} [35,7 ; 50,9]) dans le groupe upadacitinib 15 mg + csDMARD, et de 42,4 % (70/165 ; IC_{95%} [34,9 ; 50,0]) dans le groupe upadacitinib 30 mg + csDMARD. Les différences entre les groupes placebo et upadacitinib 15 mg (Δ = 29,1 % ; IC_{95%} [19,9 ; 38,3] ; p < 0,001) et entre les groupes placebo et upadacitinib 30 mg (Δ = 28,2 % ; IC_{95%} [19,0 ; 37,4] ; p < 0,001) étaient statistiquement significatives au risque d'erreur alpha bilatéral de 2,5 %.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité de l'upadacitinib aux posologies de 15 et 30 mg en association à un csDMARD par rapport au placebo + csDMARD a été démontrée, de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 %, sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 6 ci-dessous).

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

Tableau 6. Résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude SELECT-BEYOND ; population ITTm ; 27/06/2017)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe Upadacitinib 15 mg + csDMARD N =164	Groupe Upadacitinib 30 mg* + csDMARD N = 165	Groupe placebo + csDMARD N =169
Variation du score DAS28 à S12			
n	163	161	165
Variation à S12	-2,31	-2,29	-1,02
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-1,29 [-1,57 ; -1,01]	-1,28 [-1,56 ; -0,99]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Taux de réponse ACR20 à S12			
Taux de réponse à S12	64,6	56,4	28,4
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	36,2 [26,2 ; 46,2]	28,0 [17,8 ; 38,1]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du score HAQ-DI à S12			
n	163	160	165
Variation à S12	-0,39	-0,42	-0,17
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	-0,22 [-0,34 ; -0,10]	-0,25 [-0,38 ; -0,13]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-
Variation du sous score physique du questionnaire SF-36 à S12			
n	156	147	145
Variation à S12	5,83	7,02	2,39
Différence vs placebo - [IC _{95%}]	3,44 [1,72 ; 5,15]	4,63 [2,89 ; 6,36]	-
p ajusté	< 0,001	< 0,001	-

*Upadacitinib 30 mg/jour, posologie non validée par l'AMM ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; S12 : visite de la semaine 12.

07.2 Qualité de vie

Dans les études cliniques citées ci-dessus, la qualité de vie a été analysée en tant que critère secondaire hiérarchisé, par l'intermédiaire du questionnaire générique SF-36 dont les résultats sont présentés dans le chapitre précédent. A noter que, bien qu'il s'agisse d'études randomisées, contrôlées et menées en double aveugle, la portée des résultats est limitée par le choix de l'unique composante physique du score SF-36 et par l'absence d'objectifs pré-spécifiés au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats et en particulier par le fait que les différences minimales importantes cliniquement pertinentes n'ont pas été discutées a priori.

La qualité de vie des patients a également été analysée dans les études à l'aide des questionnaires génériques EQ-5D et WPAI (questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités) et du questionnaire RA-WIS (échelle d'instabilité au travail) spécifique de la PR. Les résultats sur ces critères sont issus d'analyses exploratoires réalisées sans contrôle de l'inflation du risque alpha. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée de ces résultats.

07.3 Autres données d'efficacité

Le laboratoire a également réalisé une méta analyse en réseau (NMA) qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'upadacitinib aux autres inhibiteurs de JAK (baricitinib et tofacitinib) chez les patients déjà traités par csDMAD et/ou bDMARD (soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement), en l'absence de comparaison directe entre ces produits due à leurs développements concomitants. Une revue systématique de la littérature (RSL) a tout d'abord été réalisée via les bases de données électroniques Medline/EMBASE et Cochrane jusqu'en avril 2019 et complétée par une recherche manuelle des références des publications incluses, des conférences pertinentes et des registres disponibles en ligne. La sélection, l'analyse de la qualité méthodologique et l'extraction des données ont été réalisées de manière indépendante par deux évaluateurs (et par un troisième en cas de désaccord) selon des critères déterminés a priori.

Pour être incluses dans la NMA, les études devaient :

- être des études cliniques contrôlées randomisées de phase III ou IV sans restriction géographique,

- évaluant les inhibiteurs de JAK approuvés en Europe (baricitinib et tofacitinib) ainsi que l'upadacitinib, utilisés en monothérapie ou en association avec le MTX ou csDMARDs,
- chez des patients atteints de PR modérée à sévère précédemment traités par csDMARD et/ou bDMARD (patients qui ont présenté une réponse inadéquate ou qui étaient intolérants à au moins un csDMARD e/ou bDMARD),
- par rapport à n'importe quel traitement tsDMARD cité ci-dessus ou n'importe quel csDMARD.
- En termes de réponses ACR (ACR20/50/70) évaluées à 12 semaines (entre 9 et 15 semaines) et à 24 semaines (entre 20 et 30 semaines).

La méta-analyse en réseau a été réalisée en considérant une approche bayésienne utilisant un modèle multinomial ordonné avec un lien probit afin d'estimer les probabilités d'atteindre différents niveaux de taux de réponse ACR.

Au total, 11 études cliniques évaluant les inhibiteurs de JAK (baricitinib, tofacitinib et upadacitinib) chez des patients précédemment traités par csDMARDs et 3 études cliniques chez des patients précédemment traités par bDMARDs ont été retenus pour la NMA.

Il n'a pas été identifié de modificateur d'effet du traitement par conséquent, la validité de l'hypothèse de transitivité a été jugée satisfaisante et aucun ajustement supplémentaire n'a été apporté à la NMA. A noter cependant que cette méta-analyse présente certaines limites méthodologiques, notamment un biais de notification concernant la sélection du critère de jugement ACR, l'absence de diagnostics de convergence et de notion de non-informativité des priors, l'absence d'analyse des données de tolérance ou encore l'analyse de l'ACR comme variable multimodale alors qu'il s'agit de critères différents et cumulatifs dans les essais.

Concernant les résultats, la méta-analyse suggère l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport aux autres anti-JAK sur les scores ACR20/50/70 évalués à S12 et S24 (cf. tableaux 7 et 8 ci-dessous).

Tableau 7. Résultats de l'analyse principale à S12 et S24 chez les patients précédemment traités par csDMARD

Traitement	ACR 20			ACR 50			ACR 70		
	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg (IC _{95%})	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg + csDMARD (IC _{95%})		OR médian vs. Upadacitinib 15 mg (IC _{95%})	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg + csDMARD (IC _{95%})		OR médian vs. Upadacitinib 15 mg (IC _{95%})	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg + csDMARD (IC _{95%})	
	S12	S12	S24	S12	S12	S24	S12	S12	S24
Baricitinib 2 mg + csDMARD	0,94 [0,49;1,78]	0,77 [0,46;1,27]	0,66 [0,28;1,50]	0,94 [0,50 ; 1,77]	0,77 [0,46;1,26]	0,66 [0,28;1,49]	0,94 [0,47 ; 1,89]	0,75 [0,42;1,28]	0,65 [0,26;1,53]
Baricitinib 4 mg + csDMARD	0,93 [0,53 ; 1,60]	0,76 [0,51;1,10]	0,82 [0,39;1,63]	0,93 [0,54 ; 1,60]	0,76 [0,51;1,10]	0,83 [0,40;1,61]	0,92 [0,51 ; 1,69]	0,74 [0,48;1,11]	0,82 [0,39;1,67]
Tofacitinib 10 mg + csDMARD	1,31 [0,73 ; 2,30]	1,07 [0,69;1,60]	0,90 [0,43;1,82]	1,30 [0,74 ; 2,28]	1,07 [0,70;1,57]	0,90 [0,45;1,80]	1,33 [0,73 ; 2,47]	1,07 [0,69;1,62]	0,89 [0,43;1,86]
Tofacitinib 5 mg	0,70 [0,35 ; 1,42]	0,57 [0,32;1,02]	0,50 [0,19;1,27]	0,70 [0,35 ; 1,42]	0,57 [0,32;1,02]	0,50 [0,19;1,27]	0,67 [0,31 ; 1,48]	0,54 [0,27;1,02]	0,48 [0,17;1,29]
Tofacitinib 5 mg + csDMARD	1,01 [0,57 ; 1,78]	0,82 [0,54;1,23]	0,70 [0,34;1,44]	1,01 [0,58 ; 1,78]	0,83 [0,55;1,23]	0,71 [0,35;1,43]	1,01 [0,55 ; 1,90]	0,81 [0,52;1,25]	0,69 [0,33;1,47]

Tableau 8. Résultats de l'analyse principale à S12 chez les patients précédemment traités par bDMARD

Traitement	ACR 20	ACR 50	ACR 70
	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg + csDMARD (IC _{95%})	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg + csDMARD (IC _{95%})	OR médian vs. Upadacitinib 15 mg + csDMARD (IC _{95%})
Baricitinib 2 mg + csDMARD	0,72 [0,40 ; 1,28]	0,71 [0,38 ; 1,29]	0,68 [0,34 ; 1,33]
Baricitinib 4 mg + csDMARD	0,94 [0,53 ; 1,66]	0,94 [0,52 ; 1,69]	0,93 [0,48 ; 1,79]
Tofacitinib 10 mg + csDMARD	0,86 [0,46 ; 1,62]	0,86 [0,45 ; 1,64]	0,84 [0,41 ; 1,73]
Tofacitinib 5 mg + csDMARD	0,77 [0,41 ; 1,44]	0,76 [0,39 ; 1,46]	0,73 [0,35 ; 1,52]
Upadacitinib 30 mg + csDMARD	1,04 [0,71 ; 1,52]	1,04 [0,70 ; 1,53]	1,04 [0,67 ; 1,60]

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

Tableau 9. Principaux résultats de tolérance des études ayant évalué la tolérance de RINVOQ dans la PR en 2^{ème} ligne et plus (population de tolérance)

Référence	SELECT-MONOTHERAPY (M15-555)	SELECT-COMPARE (M14-465)	SELECT-NEXT (M13-549)	SELECT-BEYOND (M13-542)
Population de tolérance et exposition au traitement (<i>upadacitinib 15 mg vs placebo [vs adalimumab]</i>)				
Effectif - n	Upadacitinib 15 mg : 217 MTX : 216	Upadacitinib 15 mg : 650 Placebo : 652 Adalimumab : 327	Upadacitinib 15 mg : 221 Placebo : 221	Upadacitinib 15 mg : 164 Placebo : 169
Durée de traitement	14 semaines	12 semaines	12 semaines	12 semaines
Patients toujours sous traitement - %	91,7 vs 91,2	95,2 vs 95,2 vs 91,7	95,0 vs 93,7	95,1 vs 87,0
Événements indésirables (EI) (<i>upadacitinib 15 mg vs placebo [vs adalimumab]</i>)				
Patients ayant eu ≥ 1 EI – n (%)	103 (47,5) vs 102 (47,2)	348 (53,5) vs 303 (46,5) vs 158 (48,3)	125 (56,6) vs 108 (48,9)	91 (55,5) vs 95 (56,2)
EI les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % dans un des groupe) - (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Infection urinaire (4,1 vs 2,3) - Infection VAS (4,1 vs 6,0) - Augmentation CPK (2,3 vs 0) - Bronchite (1,8 vs 3,2) - Rhinopharyngite (1,4 vs 3,2) - Polyarthrite rhumatoïde (0,9 vs 4,6) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhinopharyngite (4,2 vs 2,3 vs 2,4) - Infection VAS (4,2 vs 2,5 vs 1,8) - Augmentation ALAT (3,5 vs 2,8 vs 1,5) - Bronchite (3,4 vs 1,7 vs 2,4) - Diarrhée (3,1 vs 2,0 vs 3,1) - Infection urinaire (2,8 vs 2,5 vs 4,0) - Hypertension (2,8 vs 1,7 vs 1,2) - Céphalées (2,6 vs 2,5 vs 1,2) - Augmentation CPK (2,6 vs 1,2 vs 0,3) - Augmentation ASAT (2,5 vs 1,5 vs 1,8) - Nausées (2,2 vs 2,0 vs 2,4) - Pharyngite (2,0 vs 1,1 vs 2,1) - Polyarthrite rhumatoïde (0,5 vs 3,4 vs 1,5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nausées (7,2 vs 3,2) - Rhinopharyngite (5,4 vs 4,1) - Infection VAS (5,4 vs 4,1) - Céphalées (4,1 vs 5,4) - Infection urinaire (3,6 vs 4,1) - Toux (3,6 vs 0,9) - Douleur dorsale (2,7 vs 0,9) - Vertiges (2,7 vs 0,5) - Sinusite (2,7 vs 0,5) - Augmentation CPK (2,3 vs 0) - Gastroentérite (2,3 vs 0) - Diarrhée (2,3 vs 4,1) - Bronchite (1,8 vs 2,3) - Hypertension (1,4 vs 2,3) - Polyarthrite rhumatoïde (1,8 vs 4,5) 	<ul style="list-style-type: none"> - Infection VAS (7,9 vs 7,7) - Infection urinaire (9,1 vs 5,9) - Rhinopharyngite (4,3 vs 6,5) - Céphalées (4,3 vs 4,7) - Bronchite (4,3 vs 2,4) - Nausées (3,7 vs 2,4) - Polyarthrite rhumatoïde (2,4 vs 5,9) - Diarrhée (2,4 vs 3,6) - Vomissements (2,4 vs 0,6) - Toux (2,4 vs 1,2) - Constipation (2,4 vs 0) - Sinusite (2,4 vs 1,2) - Arthralgie (0,6 vs 3,0) - Vertiges (1,2 vs 3,0) - Hypertension (1,8 vs 2,4) - Douleur dorsale (1,2 vs 2,4) - Palpitations (0 vs 2,4)
Patients ayant eu ≥ 1 EI sévère (<i>grade</i> ≥ 3) – n (%)	7 (3,2) vs 5 (2,3)	20 (3,1) vs 22 (3,4) vs 10 (3,1)	8 (3,6) vs 5 (2,3)	6 (3,7) vs 3 (1,8)
EI ayant entraîné le décès (<i>grade</i> 5) – n (%)	1 (0,5) vs 0 (AVC hémorragique)	0 vs 2 (0,3) vs 1 (0,3)	0 vs 0	0 vs 0

Événements indésirables graves (EIG) (upadacitinib 15 mg vs placebo)				
Patients ayant eu ≥ 1 EIG (%)	11 (5,1) vs 6 (2,8)	18 (2,8) vs 14 (2,1) vs 8 (2,4)	9 (4,1) vs 5 (2,3)	8 (4,9) vs 0
EIG les plus fréquents (> 1 patient dans un des groupe) - (n)	- Cholécystite aiguë (0 vs 2)	- Appendicite (2 vs 0 vs 0) - Cellulite (0 vs 0 vs 2) - Gastroentérite (2 vs 3 vs 0) - Pneumonie à PJ (0 vs 2 vs 0) - Embolie pulmonaire (0 vs 1 vs 3)	- Fracture du poignet (2 vs 0)	-
Autres (upadacitinib 15 mg vs placebo)				
Patients ayant eu ≥ 1 EI ayant entraîné un arrêt de traitement – n (%)	8 (3,7) vs 6 (2,8)	18 (2,8) vs 12 (1,8) vs 16 (4,9)	7 (3,2) vs 7 (3,2)	4 (2,4) vs 9 (5,3)
EI d'intérêt particulier - (n)	- Infection grave (1 vs 1) - Infection opportuniste (0 vs 1) - Zona (3 vs 1) - Tumeur maligne (3 vs 1) - Désordre hépatique (4 vs 4) - Anémie (0 vs 2) - Neutropénie (2 vs 1) - Lymphopénie (0 vs 2) - Augmentation CPK (5 vs 0) - MACE (1 vs 0) - Événement thromboembolique (1 vs 0)	- Infection grave (10 [1,5] vs 5 [0,8] vs 4 [1,2]) - Infection opportuniste (3 vs 2 vs 1) - Zona (5 [0,8] vs 1 [0,2] vs 1 [0,3]) - Tumeur maligne (0 vs 2 vs 1) - Désordre hépatique (38 [5,8 %] vs 22 [3,4 %] vs 11 [3,4]) - Anémie (8 [1,2] vs 14 [2,1] vs 5 [1,5]) - Neutropénie (9 [1,4] vs 2 [0,3] vs 1 [0,3]) - Lymphopénie (11 [1,7] vs 8 [1,2] vs 2 [0,6]) - Augmentation CPK (17 [2,6] vs 8 [1,2] vs 1 [0,3]) - MACE (0 vs 3 vs 1) - Événement thromboembolique (1 vs 1 vs 3)	- Infection grave (1 vs 1) - Infection opportuniste (0 vs 1) - Zona (1 vs 1) - Tumeur maligne (0 vs 0) - Désordre hépatique (4 vs 5) - Anémie (0 vs 3) - Neutropénie (4 vs 1) - Lymphopénie (1 vs 1) - Augmentation CPK (5 vs 0) - Événement cardiovasculaire (2 vs 0)	- Infection grave (1 vs 10) - Infection opportuniste (1 vs 0) - Zona (1 vs 1) - Tumeur maligne (1 vs 0) - Désordre hépatique (2 vs 2) - Anémie (0 vs 0) - Neutropénie (5 vs 0) - Lymphopénie (2 vs 2) - Augmentation CPK (2 vs 0) - MACE (1 vs 0)

CPK : créatinine phosphokinase ; MACE : événement cardiovasculaire majeur ; PJ : Pneumocystis Jirovecii ; VAS : Voies aériennes supérieures ; ALAT : Alanine amino-transférase ; ASAT : aspartate amino-transférase

7.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

RINVOQ (upadacitinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en octobre 2019 (version 1.6) :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose- Zona
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeur maligne- Risque cardiovasculaire MACE- Risque d'événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)- Perforation gastro-intestinale- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse- Malformation fœtale après une exposition in utero
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus- Impact sur l'efficacité vaccinale- Utilisation chez les patients présentant une infection chronique non traitée par l'hépatite B ou l'hépatite C- Utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modère ou sévère- Utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère- Tolérance à long terme

7.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet

7.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), les nausées (3,5 %), une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (2,5 %) et la toux (2,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont des infections graves (voir rubrique 4.4).

[...]

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 27,4 % par rapport à 20,9% dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par le méthotrexate (MTX), la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 19,5 % par rapport à 24,0 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 (2 630 patients) était de 93,7 évènements pour 100 patient-année.

Dans des études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 1,2 %, par rapport à 0,6 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 0,6 % par rapport à 0,4 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections graves à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 3,8 évènements pour 100 patient-année. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le taux d'infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme.

Le taux d'infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées.

La fréquence des effets indésirables de type infection pour l'upadacitinib par rapport au placebo était : infections des voies respiratoires supérieures (13,5 % par rapport à 9,5 %), pneumonie (0,5 % par rapport à 0,3 %), zona (0,7 % par rapport à 0,2 %), herpès (0,8 % par rapport à 0,5 %) et candidose buccale (0,4 % par rapport à < 0,1 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et n'étaient pas graves.

Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)

Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections opportunistes pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 0,5 %, par rapport à 0,3 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, il n'y a pas eu de cas d'infection opportuniste pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg et 0,2 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections opportunistes à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 0,6 événements pour 100 patient-année.

Augmentation des transaminases hépatiques

Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation de l'alanine transaminase (ALAT) et de l'aspartate transaminase (ASAT) ≥ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) dans au moins une mesure a été observée chez 2,1 % et 1,5% des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,5 % et 0,7 %, respectivement, des patients traités avec le placebo. La plupart des cas d'augmentations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires.

Dans des études contrôlées par MTX, pendant 12/14 semaines, une augmentation d'ALAT et d'ASAT ≥ 3 x LSN dans au moins une mesure a été observée chez 0,8 % et 0,4 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,9 % et 0,9 %, respectivement, chez des patients traités au MTX.

La tendance et l'incidence de l'augmentation de l'ALAT/ASAT sont restées stables au cours du temps, y compris dans les études d'extension à long terme.

Augmentations des lipides

Le traitement avec l'upadacitinib 15 mg a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Le rapport LDL/HDL n'a pas changé. Des augmentations ont été observées après 2 à 4 semaines de traitement et sont restées stables avec un traitement à long terme.

Parmi les patients des études contrôlées dont les valeurs initiales étaient inférieures aux limites définies, un dépassement des limites définies a été observé au moins une fois pendant 12/14 semaines aux fréquences suivantes (y compris les patients qui ont une valeur élevée isolée) :

- Cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl) : 62 % par rapport à 31 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement
- Cholestérol LDL $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl) : 42 % par rapport à 19 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement
- Cholestérol HDL $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl) : 89 % par rapport à 61 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement
- Triglycérides $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl) : 25 % par rapport à 15 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement

Créatine phosphokinase

Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation des valeurs de CPK a été observée. Des augmentations de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 1,0 % et 0,3 % des patients pendant 12/14 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. La plupart des augmentations > 5 x LSN étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les valeurs moyennes de CPK ont augmenté après 4 semaines avec une augmentation moyenne de 60 U/l à 12 semaines, puis sont restées stables à des valeurs élevées par la suite, y compris avec un traitement prolongé.

Neutropénie

Dans les études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1 000 cellules/mm³ dans au moins une mesure est survenue chez 1,1 % et < 0,1 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en réponse à une NAN < 1000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2). Le nombre moyen de neutrophiles a diminué en 4 à 8 semaines. La diminution du nombre de neutrophiles est restée stable à des valeurs inférieures à la valeur initiale au cours du temps, y compris avec un traitement prolongé. »

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée, anti-JAK 1 et 1/3, dans le traitement (en monothérapie ou en association au MTX) de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), repose principalement sur les résultats de 4 études cliniques de phase III. Ces études randomisées, comparatives, ont été menées en double aveugle chez des patients en échec à au moins un DMARD soit en 2^{ème} ligne ou plus. L'efficacité de l'upadacitinib a été évaluée à la fois en monothérapie et en association à un DMARD conventionnel (généralement le MTX).

En monothérapie, l'efficacité de l'upadacitinib a été évaluée dans une étude (SELECT-MONOTHERAPY) par rapport au MTX en continu chez 648 patients en réponse inadéquate au MTX (2^{ème} ligne ou plus).

En association, l'efficacité de l'upadacitinib a été évaluée dans 3 études :

- L'étude SELECT-COMPARE qui a comparé l'upadacitinib (en association au MTX) par rapport au placebo (et à l'adalimumab) + MTX chez 1 629 patients en réponse inadéquate au MTX (2^{ème} ligne et plus) ;
- L'étude SELECT-NEXT qui a comparé l'upadacitinib (en association à un csDMARD) par rapport au placebo + csDMARD chez 661 patients en réponse inadéquate à au moins un csDMARD (2^{ème} ligne et plus) ;
- L'étude SELECT-BEYOND qui a comparé l'upadacitinib (en association à un csDMARD) par rapport au placebo + csDMARD chez 499 patients en réponse inadéquate à au moins un bDMARD (3^{ème} ligne et plus).

A noter également que les études ont évalué l'upadacitinib aux posologies journalières de 15 mg et 30 mg mais seule la posologie de 15 mg par jour a été validée par l'AMM. De plus, les doses effectivement reçues par les patients dans chacun des groupes des 4 études, concernant les traitements de fond conventionnels (dont le MTX) et les corticoïdes, quand ceux-ci étaient autorisés, ne sont pas connues.

► Population étudiée

Dans les 4 études, les caractéristiques des patients étaient similaires et comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes, d'âge médian entre 55 et 60 ans, en surpoids (IMC médian entre 25 et 30 kg/m²). Les caractéristiques de la maladie étaient également comparables. Le score DAS28 à l'inclusion était d'environ 5,5 à 6 points et le score CDAI entre 35 et 40 points. Le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptide citrulliné étaient positifs dans une majorité des cas.

► Efficacité

Le critère de jugement principal dans les études était le pourcentage de patients avec un score DAS28 ≤ 3,2, correspondant à une faible activité de la maladie (ou un score DAS28 < 2,6 correspondant à une rémission clinique dans l'étude SELECT-COMPARE) à la semaine 12. Dans

l'ensemble des 4 études les résultats ont démontré une différence statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib par rapport au placebo (ou au MTX) sur le contrôle de la maladie. A noter que selon les recommandations en vigueur, l'objectif thérapeutique est l'obtention d'une rémission ou, à défaut, la faible activité de la maladie.

Dans chaque étude, des critères secondaires d'efficacité ont été hiérarchisés afin de contrôler le risque d'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests. Ces critères secondaires d'efficacité comprenaient un autre score de contrôle de la maladie (score CDAI), les signes et symptômes de la maladie (scores ACR, FACIT, durée du déverrouillage matinal), l'inhibition de la progression radiographique (score mTSS), la capacité fonctionnelle (HAQ-DI) ou la composante physique de la qualité de vie (SF-36 PCS). Tous ces critères ont été évalués à la semaine 12 (ou à la semaine 26 pour la progression radiographique). Les résultats ont également démontré une différence statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib par rapport au placebo (ou au MTX) sur l'ensemble de ces critères dans chacune des études.

La non-infériorité de l'upadacitinib par rapport à un traitement de fond biologique, l'adalimumab, a été testée et a été démontrée dans l'étude SELECT-COMPARE concernant le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2), critère de jugement secondaire hiérarchisé.

A noter également que d'autres critères secondaires ont été testés. Cependant, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne sont pas décrits.

► Tolérance

Les données de tolérance issues des 4 études sont similaires entre elles. Elles sont également concordantes avec les données de tolérance connues des autres inhibiteurs de JAK.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec l'upadacitinib ont été des infections incluant des infections urinaires et des infections des voies aériennes supérieures, le zona et des désordres hépatiques (augmentation des CPK, Transaminases).

Des EI d'intérêt particulier ont également été retrouvés dans les études (tumeur malignes, MACE, infection graves et opportunistes, troubles hématologiques etc.). A noter que le risque thromboembolique veineux, mis en évidence lors du traitement par tofacitinib (XELJANZ) et baricitinib (OLUMIANT), fait partie des risques importants potentiels du PGR mais n'a pas été mis en évidence dans les études.

Le PGR prévoit des mesures additionnelles de pharmacovigilance afin de récolter des données de tolérance à long terme en condition réelles d'utilisation.

► Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib en monothérapie par rapport au MTX, en termes de contrôle de la maladie uniquement chez des patients en échec du MTX (2^{ème} ligne et plus),
- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo (tous deux en association à un csDMARD, généralement le MTX), en termes de contrôle de la maladie, chez des patients en échec à au moins un csDMARD (2^{ème} ligne et plus) ainsi que chez les patients en échec à au moins un bDMARD (3^{ème} ligne et plus),
- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo (tous deux en association au MTX) en termes d'inhibition de la progression radiographique (effet structural), chez des patients en échec du MTX (2^{ème} ligne et plus),
- de la démonstration de la non-infériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab (tous deux en association à un csDMARD), en termes de contrôle de la maladie chez des patients en 2^{ème} ligne et plus, sans démonstration de la supériorité (analyse exploratoire), à l'inverse du baricitinib (OLUMIANT) qui a démontré sa supériorité vs adalimumab sur le score ACR20²,
- mais de l'absence de données comparatives :
 - par rapport aux csDMARD autres que le MTX utilisés en 2^{ème} ligne (et notamment aux associations de csDMARD),

- par rapport aux traitements de fond biologiques (autres que l'adalimumab) utilisés en 2^{ème} ligne et plus (à noter toutefois qu'une étude versus abatacept est en cours, cf. paragraphe 7.6.1 du présent avis),
- de l'absence de démonstration d'un effet structural chez les patients en échec d'un anti-TNF,
- de l'absence de supériorité démontrée de l'upadacitinib par rapport aux autres inhibiteurs de JAK (baricitinib et tofacitinib), bien qu'une comparaison directe n'était pas réalisable en raison des développements concomitants,
- de l'impact mal démontré de l'upadacitinib sur la qualité de vie des patients compte tenu de l'unique composante physique du score SF-36 et par l'absence d'objectifs pré-spécifiés au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats,
- de la transposabilité à la population française qui semble être assurée,
- des données de tolérance principalement marquées par des infections dont zona, des anomalies hépatiques et hématologiques,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, comparativement aux biothérapies disponibles, notamment sur le risque infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques et de survenue de tumeur maligne secondaires,

il est attendu un impact supplémentaire de RINVOQ sur la morbidité et sur la qualité de vie. De plus son mode d'administration par voie orale pourrait avoir un impact favorable sur l'organisation du parcours de soin et permettre d'alléger les contraintes liées à l'injection pour les patients. En conséquence, RINVOQ (upadacitinib) est susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Engagement dans le cadre de l'AMM

RINVOQ (upadacitinib) fait l'objet d'un suivi additionnel de pharmacovigilance dans le cadre du PGR qui comprend :

- les résultats relatifs aux phases d'extensions à long terme des études cliniques de phase III (cf. ci-dessous)
- des études de cohortes prospectives, comparatives, à long terme, menées en Europe et aux États-Unis (registre CORONA), afin de caractériser les principaux risques liés à l'upadacitinib (notamment les infections, les tumeurs malignes, les MTEV, le zona, les troubles gastro intestinaux et hépatiques),
- une étude européenne en condition réelle d'utilisation afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques (description des caractéristiques des patients traités par upadacitinib, quantification des patients avec un risque thrombo-embolique ou des femmes enceintes sous upadacitinib et mesure de l'adhésion des prescripteurs aux recommandations de sélection et de surveillance.

7.6.2 Études en cours dans l'indication

L'étude de phase III SELECT-CHOICE (M15-925), en cours, a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib versus abatacept chez des patients atteints de PR ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un bDMARD. Les résultats de l'analyse principale sont attendus pour le 3^{ème} trimestre 2020 et ceux de sa phase d'extension à long terme pour le 2^{ème} trimestre 2022.

A noter que les études SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT et SELECT-BEYOND décrites dans le présent avis ainsi que l'étude chez les patients naïfs SELECT-EARLY (non détaillée) sont toujours en cours dans leur phase d'extension à long terme. Les résultats sont attendus entre le 3^{ème} trimestre 2022 et le 2nd trimestre 2023.

7.6.3 Autres développements en cours

Étude	Objectif	Disponibilité des données (analyse principale)
Rhumatisme psoriasique		
SELECT - PsA 1 (NCT03104400)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo et versus adalimumab chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD.	Septembre 2019
SELECT - PsA 2 (NCT03104374)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif ayant eu une réponse inadéquate à au moins un bDMARD.	Juillet 2019
Spondylarthrite ankylosante		
SELECT – Axis 1 (NCT03178487)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active	Novembre 2020
Dermatite atopique		
MEASURE Up 1 (NCT03569293)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique	Mars 2020
AD Up (NCT03568318)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib associé aux traitements topiques versus placebo chez des patients atteints dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique	Août 2022
Heads Up (NCT03738397)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus dupilumab chez des patients atteints dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique	Septembre 2022
Maladie de Crohn		
U-EXCEED (NCT03345836)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant une réponse inadéquate à un traitement biologique ou chez lesquels ce traitement est mal toléré (étude d'induction)	Février 2021
U-EXCEL (NCT03345849)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate à un traitement conventionnel et/ou biologique ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés (étude d'induction)	Mars 2022
U-ENDURE (NCT03345823)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant complété les études d'induction (étude de maintenance)	Janvier 2022
Rectocolite hémorragique		
U-ACCOMPLISH (NCT03653026)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère (étude d'induction)	Février 2021
U-ACHIEVE (NCT02819635)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib versus placebo chez des patients atteints de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère (étude d'induction et étude de maintenance)	Avril 2021

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations françaises et européennes^{1,4}, la prise en charge repose sur la prescription précoce d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois et qui sera diminuée aussi rapidement que possible. Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint.

En 1^{ère} ligne, le méthotrexate (MTX) est le médicament de fond conventionnel (csDMARD) de référence de la polyarthrite rhumatoïde. Il est conseillé une instauration à une dose de 10 à 15 mg/semaine par voie orale, avec augmentation rapide des doses jusqu'à une dose optimisée autour de 0,3 mg/kg/semaine (soit entre 15 et 25 mg/semaine), en fonction du contexte clinique et de la tolérance.

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés car ayant fait la preuve de leur efficacité symptomatique et structurale.

La Commission estime que, bien qu'ayant une AMM chez les patients non précédemment traités par MTX, la prescription d'une biothérapie (en association ou en monothérapie) ne se justifie pas en 1^{ère} ligne, sauf en cas de contre-indication à tous les csDMARD.

En 2^{ème} ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. A noter que la non-infériorité de la trithérapie MTX, sulfasalazine et hydroxychloroquine a été démontrée par rapport à l'association biothérapie anti-TNF (étanercept) + MTX à court terme (48 semaines)⁵. En cas d'échec (ou de contre-indication), une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :
 - les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances,
 - ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib et tofacitinib), bien que la Commission préconise leur utilisation après échec d'un biomédicament (3^{ème} ligne ou plus),
- En présence de facteurs de mauvais pronostic (surtout l'atteinte structurale), l'ajout au MTX d'une thérapie ciblée peut être proposé.

A noter que l'utilisation d'une thérapie ciblée doit se faire préférentiellement en association avec le MTX. Toutefois, en cas de nécessité d'utilisation d'une thérapie ciblée en monothérapie, il semble logique de privilégier un inhibiteur de l'IL6 ou un anti-JAK compte tenu de leur supériorité démontrée en monothérapie par rapport au méthotrexate seul. En cas d'échec d'une première thérapie ciblée, la rotation vers une autre thérapie ciblée se justifie si l'activité de la maladie le nécessite.

A l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de hiérarchie préférentielle au sein des thérapies ciblées au regard de l'absence de donnée comparative d'efficacité et/ou de tolérance et également compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse. Selon les recommandations de la SFR⁴, en deuxième ligne, les bDMARD pourront être préférés du fait du plus long recul d'utilisation et des données de tolérance à long terme issues des registres.

La Commission préconise que les nouveaux agents chimiques ciblant les janus kinases, le baricitinib (OLUMIANT) et le tofacitinib (XELJANZ), soient utilisés de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (soit après l'échec d'au moins une biothérapie) compte tenu du plus grand recul disponible avec les biothérapies. A noter qu'une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thrombo-HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 35/40
Avis définitif

embolique veineuse (MTEV) grave, y compris des cas d'embolie pulmonaire (EP) et de thrombose veineuse profonde (TVP) a été mis en évidence avec le baricitinib et le tofacitinib. Ce risque de classe potentiel est intégré dans le PGR de RINVOQ (upadacitinib).

Place de RINVOQ dans la stratégie thérapeutique :

Conformément à son libellé d'AMM, RINVOQ (upadacitinib) pourrait être utilisé après échec d'un ou plusieurs traitements de fond soit en 2^{ème} ligne (après échec d'un traitement de fond classique type méthotrexate) ou en 3^{ème} ligne (échec d'une biothérapie) voire plus (échec de plusieurs traitements de fond classiques et/ou biothérapies).

Cependant, 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, la Commission conseille que, comme OLUMIANT (baricitinib) et XELJANZ (tofacitinib), RINVOQ (upadacitinib) soit utilisé de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins 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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique grave et invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique. L'upadacitinib a aussi démontré son efficacité en termes de prévention des dommages articulaires.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques et carcinogènes.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne ou plus (après échec d'un ou plusieurs traitements de fond). La Commission conseille néanmoins que RINVOQ (upadacitinib) soit utilisé de préférence en 3^{ème} ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde,
- du besoin médical lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles,
- de l'impact attendu sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de PR,
- de l'impact attendu sur l'organisation de soins (diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration de certaines biothérapies et du recours aux transports sanitaires),
- de la réponse au besoin médical identifié,

RINVOQ (upadacitinib), au même titre que les autres anti-JAK, est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RINVOQ (upadacitinib) est important 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 : 65 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la non-infériorité de RINVOQ (upadacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2^{ème} ligne de traitement c'est-à-dire après échec du MTX, sur l'obtention d'une faible activité de la maladie (score DAS28 \leq 3,2),
- l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3^{ème} ligne (notamment les autres anti-TNF, les anti-IL6, l'abatacept et le rituximab),
- 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 RINVOQ 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.

La stratégie thérapeutique de prise en charge la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en 2^{ème} ligne et plus, chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 5 du présent avis.

09.3 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) est représentée par les patients adultes atteints de PR active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fonds (DMARD). Cette population peut être approchée à partir de la population de patients en échec du méthotrexate.

Selon une étude épidémiologique¹², la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France avait été estimée en 2001 à 0,31 % dans la population âgée de plus de 18 ans. Cette étude étant relativement ancienne, il a été choisi d'estimer la population prévalente à partir de données plus récentes de la CNAM sur le nombre de personnes en ALD pour « polyarthrite rhumatoïde grave évolutive » en France. Selon cette source, le nombre de personnes adultes en ALD pour PR grave évolutive en France était au 31 décembre 2017 de 215 360 (en excluant les patients < 15 ans)¹³. Au cours des années (2015, 2016 et 2017), une augmentation de 4,5 % entre 2015-2016 et de 4,6 % entre 2016-2017 des personnes prises en charge pour cette ALD a été observée. En prenant l'hypothèse que le nombre de personnes en ALD pour PR ait continué à augmenter à un rythme d'environ 5 % par an, le nombre de personne en ALD pour PR serait d'environ 226 128 en 2018 et 237 434 en 2019. En considérant que les données de la CNAM couvrent 88 % de la population française, on pourrait estimer à 269 812 le nombre de personnes atteintes de PR grave évolutive en France en 2019.

D'après les avis d'experts et selon une étude réalisée sur les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de 2009 et 2010, 45 % à 60 %¹⁴ de ces patients sont actuellement traités

¹² Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 64(10):1427-30.

¹³ Ameli. Statistiques et publications. Données statistiques. Affections de longue durée. Prévalence 2017. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

¹⁴ Fautrel et al. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. *Rev Rhum* 2017 ;84 : 42-6

par MTX et environ 18 % des patients traités par MTX échappent au traitement soit au maximum de 29 140 patients.

En partant du principe que le MTX est le médicament de fond classique de référence, on peut estimer que la population ayant une PR en échec à au moins un traitement de fond et susceptible d'être traitée par RINVOQ en 2^{ème} intention est au maximum de 29 140 patients. Une partie de ces patients pourrait être traitée par RINVOQ en 3^{ème} intention ou plus.

Estimation

En conséquence la population de RINVOQ (upadacitinib) en France peut être estimée au maximum à 29 140 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

Ils ne sont pas adaptés 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.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit attribué à cette spécialité.

► **Demandes de données**

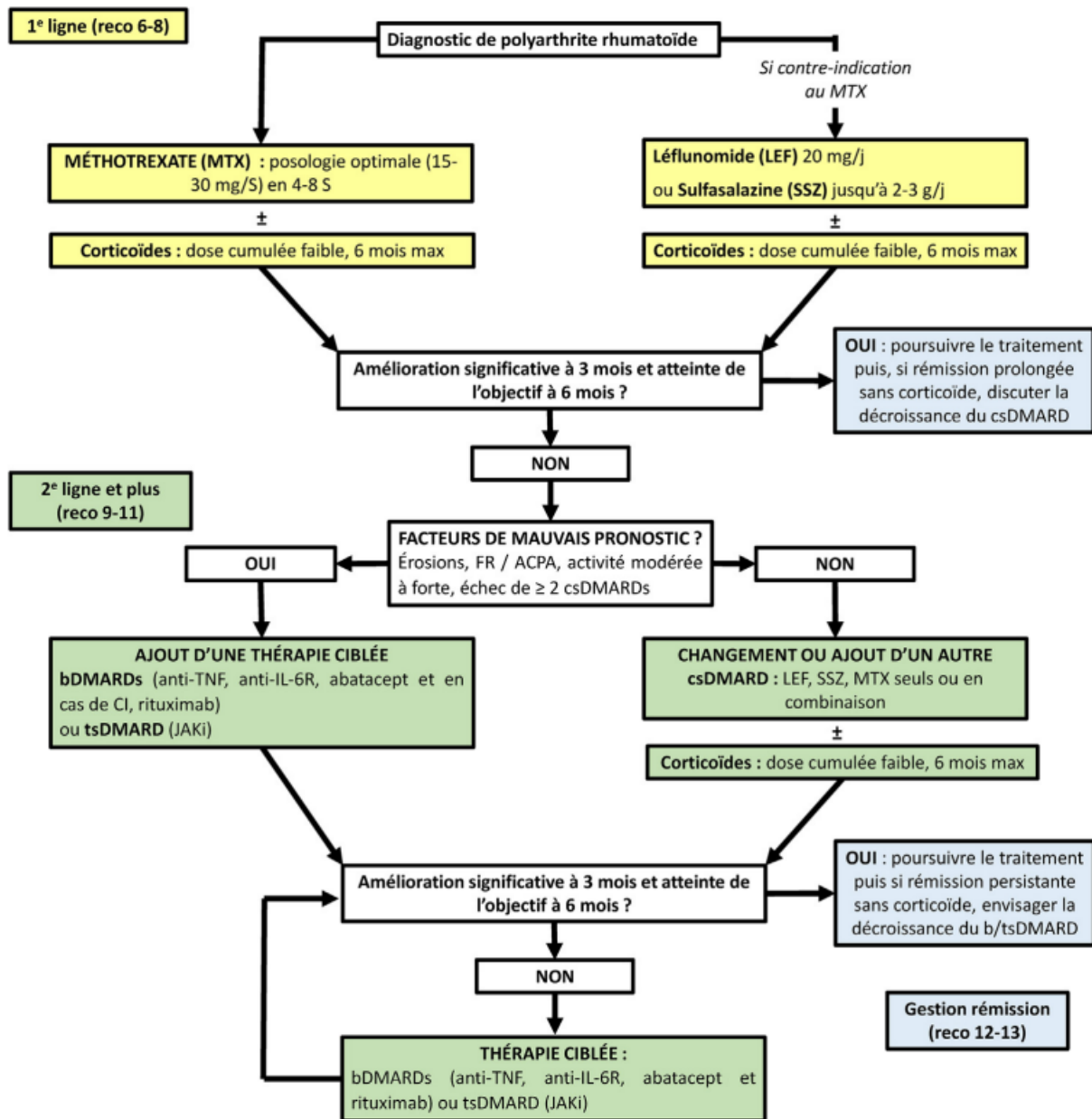
La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux relatifs aux phases d'extensions à long terme des études cliniques de phase III SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT et SELECT-BEYOND.

► **Autres demandes**

La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai maximal de 3 ans.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 11 mars 2020 Date d'adoption : 18 mars 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 22 avril 2020
Parties prenantes	Oui (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde - ANDAR)
Présentation concernée	<u>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 939 8 3)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 16 décembre 2019 Suivi additionnel de pharmacovigilance, dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) européen, qui comprend : <ul style="list-style-type: none"> - les résultats relatifs aux phases d'extensions à long terme des études cliniques de phase III (SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT, SELECT-BEYOND, SELECT-MONOTHERAPY et SELECT-EARLY) - des études de cohortes prospectives, comparatives, à long terme, menées en Europe et aux États-Unis (registre CORONA), afin de caractériser les principaux risques liés à l'upadacitinib, - une étude européenne en condition réelle d'utilisation afin d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie
Code ATC	L04AA44 upadacitinib

ANNEXE 1. Stratégie de prise en charge médicamenteuse de la PR (source : SFR 2019)⁴



ACPA = anticorps anti-peptides citrulinées ; bDMARD = traitement de fond biologique ; CI = contre-indication ; csDMARD = traitement de fond conventionnel synthétique ; FR = facteur rhumatoïde ; IL- 6R = récepteur de l'interleukine 6 ; LEF = leflunomide ; MTX = méthotrexate ; SSZ = sulfasalazine ; TNF = tumor necrosis factor ; tsDMARD = traitement de fond synthétique ciblé, JAKi = inhibiteur de JAK