



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

*upadacitinib*

**RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée**

**Nouvelle indication**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ (upadacitinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Ils n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2<sup>ème</sup> ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques (bDMARD) ou des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagées.

Les traitements biologiques actuellement disponibles comprennent des anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab et certolizumab pegol) et des inhibiteurs d'interleukines (un anti-IL12/23, l'ustekinumab, deux anti-IL17, le sécukinumab et l'ixékizumab, et récemment un anti-IL23, le guselkumab) Les anti-TNF et les anti-interleukines ont une AMM superposable à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, néanmoins la Commission recommande que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus).

De plus, un autre inhibiteur de JAK (tsDMARD), le tofacitinib (XELJANZ), a également une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF $\alpha$ , ce dernier doit être privilégié en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments

Chez les patients atteints de formes non sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

#### Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de RINVOQ (upadacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

## ► Recommandations particulières

La Commission rappelle qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension</b>
<b>Indication concernée</b>	RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo en termes de répondeurs ACR20 à S12 (critère de jugement principal), de qualité de vie, de capacité fonctionnelle et d'obtention d'une activité minimale de la maladie (critères de jugement secondaires hiérarchisés) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF, soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) ainsi que chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (étude SELECT-PsA2),</li> <li>- de la démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire par rapport au placebo uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (étude SELECT-PsA1),</li> <li>- de la démonstration de la non-infériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab 40 mg (anti-TNF), en termes de taux de réponse ACR20 à S12, chez des patients naïfs de traitements biologiques soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) sans démonstration de la supériorité,</li> <li>- l'absence de comparaison directe aux alternatives disponibles en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement alors que cette comparaison était possible,</li> <li>- les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge</b> du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.</p>
<b>ISP</b>	<b>RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. <b>La place de RINVOQ (upadacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus).</b></p> <p>En l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.</p>
<b>Population cible</b>	Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de RINVOQ (upadacitinib) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.
<b>Recommandations</b>	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b> La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.</p> <p>► <b>Demandes de données</b> La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux relatifs aux phases d'extension à long terme des études cliniques de phase III (SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2).</p> <p>► <b>Recommandations particulières</b></p>

La Commission rappelle qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, de la spécialité **RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 22 janvier 2021 dans « le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ».

Cette indication correspond à la 2<sup>ème</sup> ligne et plus après échec d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD<sup>1</sup>) c'est-à-dire les traitements ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie. Selon la nomenclature adoptée par l'EULAR dans ses recommandations<sup>2</sup>, 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 ;
- Les « *biological DMARD* » (bDMARD) ou traitements de fond biologiques qui sont issus du vivant et ciblant différentes cytokines ;
- Les « *targeted synthetic DMARD* » (tsDMARD) ou traitements de fond de synthèse ciblés concernant les nouveaux agents chimiques de type anti-enzymes.

RINVOQ (upadacitinib) est un inhibiteur sélectif et réversible de l'activité des Janus Kinase (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. Ce médicament est le 2<sup>ème</sup> représentant de la classe des anti-JAK (tsDMARD) évalué par la Commission dans cette indication. Celle-ci a en effet évalué, en décembre 2018<sup>3</sup>, XELJANZ (tofacitinib), un inhibiteur sélectif des JAK 1 et 3, et a conclu à un Service Médical Rendu (SMR) modéré et une absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. La Commission avait néanmoins considéré qu'en cas d'échec d'un csDMARD, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention et que la place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF. A noter que XELJANZ (tofacitinib) est utilisé uniquement en association au MTX et qu'il s'administre deux fois par jour.

Pour rappel, RINVOQ (upadacitinib) a précédemment été évalué par la Commission le 22 avril 2020<sup>4</sup> dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (SMR important / ASMR V) et le 5 mai 2021 dans la spondylarthrite ankylosante<sup>5</sup> (SMR faible / ASMR V).

## 02 INDICATIONS

---

### « Polyarthrite rhumatoïde

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.

### Rhumatisme psoriasique

<sup>1</sup> *Disease-modifying antirheumatic drugs*

<sup>2</sup> Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5 décembre 2018 pour XELJANZ. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17188\\_XELJANZ\\_PIC\\_EIT\\_RP\\_Avis2\\_CT17188.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17188_XELJANZ_PIC_EIT_RP_Avis2_CT17188.pdf)

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 avril 2020 pour RINVOQ. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18181\\_RINVOQ\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18181.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18181_RINVOQ_PIC_INS_AvisDef_CT18181.pdf)

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 pour RINVOQ. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19044\\_RINVOQ\\_SA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19044.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19044_RINVOQ_SA_PIC_EI_AvisDef_CT19044.pdf)

**RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.**

### Spondylarthrite ankylosante

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. »

## 03 POSOLOGIE

« Le traitement par l'upadacitinib doit être **initié et supervisé par un médecin spécialisé** dans le diagnostic et le traitement de pathologies pour lesquelles l'upadacitinib est indiqué.

### Posologie

La dose recommandée d'upadacitinib **est de 15 mg une fois par jour**. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500 cellules/mm<sup>3</sup>, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8 [du RCP]).

### *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 [du RCP] 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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> et peut être redémarré dès que la NAL repasse au-dessus de cette valeur	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le pourcentage d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le pourcentage 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 »

Pour plus d'information concernant les populations particulières ainsi que le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondyloarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale, des enthésites et/ou des dactylites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanée (psoriasis cutané et/ou unguéal), des uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La maladie évolue par poussées, séparées de périodes de rémission. Avec le temps et en l'absence de traitement, l'inflammation persistante des articulations provoque des déformations progressives pouvant entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins important en fonction du degré des douleurs, de l'enraidissement et de la déformation des articulations.

En France, la maladie touche 0,19 % de la population adulte<sup>6</sup>. Elle affecte particulièrement les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale<sup>7</sup>.

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018<sup>8</sup>, l'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2<sup>ème</sup> ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques (bDMARD) et des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec d'au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),

---

<sup>6</sup> Saraux A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005;64(10):1431-5.

<sup>7</sup> Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur. 2007;14-246-A-10.

<sup>8</sup> Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2018; 85:275-284

- deux inhibiteurs de l'interleukine 17-A, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).
- Un inhibiteur de l'interleukine 23 qui a récemment obtenu une AMM en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines ont une AMM superposable à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, néanmoins la Commission recommande que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus). A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version<sup>2</sup> ne font plus de hiérarchie entre ces traitements bien que celles-ci évoquent un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Il est cependant précisé qu'en cas d'atteinte cutanée, un anti-interleukine peut être préféré aux anti-TNF.

De plus, un autre inhibiteur de JAK (tsDMARD), le tofacitinib (XELJANZ), a également une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF $\alpha$ , ce dernier doit être privilégié en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Les recommandations de l'EULAR<sup>2</sup>, indiquent également que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

**Le besoin médical dans le traitement du RP est donc actuellement partiellement 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.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

### 05.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement du RP actif chez les adultes, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD sont décrits dans le tableau 1.

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :

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

A noter que TREMFYA (guselkumab), un anti-IL23 a obtenu une extension d'indication en novembre 2020 dans la même indication et est en cours d'évaluation par la Commission à la date du présent avis.

- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3<sup>ème</sup> ligne ou plus)**
  - un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

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

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

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

					(adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.	
<b>TALTZ</b> (ixékizumab) Anti IL17A  <i>Lilly</i>	Non	TALTZ seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	04/04/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	En l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4</b>						
<b>OTEZLA</b> (aprémilast)  <i>Celgene</i>	Non	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015 (Inscription)	<u>Insuffisant</u> en monothérapie  <u>Faible</u> en association quand bDMARD non envisagé (Pas d'ISP)	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	Oui
<b>Inhibiteurs de Janus Kinase</b>						
<b>XELJANZ</b> (tofacitinib)  <i>Pfizer</i>	Non	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.	05/12/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

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

TREMFYA (guselkumab, anti-IL23) a obtenu une AMM le 22/11/2020 dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). TREMFYA peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. Son évaluation par la Commission de la Transparence est en cours à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales **Erreur ! Signet non défini.**

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus. Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec TREMFYA (guselkumab) à la date de la présente évaluation.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est en cours d'évaluation aux Etats-Unis par la FDA<sup>9</sup>.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	En cours	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RINVOQ (upadacitinib) repose sur 2 études cliniques randomisées et menées en double aveugle chez des patients adultes atteints de RP :

- **Une étude de phase III (SELECT-PsA1)** contrôlée versus placebo et adalimumab réalisée chez 1705 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond non-biologique (non-bDMARD<sup>10</sup>) (2<sup>ème</sup> ligne et plus).
- **Une étude de phase III (SELECT-PsA2)**, contrôlée versus placebo, réalisée chez 642 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus).

Il est à noter que 2 posologies journalières d'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. Seuls les résultats inhérents à cette posologie seront donc présentés dans cet avis.

<sup>9</sup> Food and Drug Administration

<sup>10</sup> Non-bDMARD : correspond aux csDMARD et aux tsDMARD à l'exception des anti-JAK. La liste des non-bDMARD retenus dans l'étude sont les suivants : méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, aprémilast, hydroxychloroquine, iguratimod.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse en réseau (NMA) qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'upadacitinib par rapport aux bDMARD et aux autres tsDMARD chez des patients atteints de RP actif, précédemment traités par bDMARD et/ou bio-naïfs.

## 07.1 Efficacité clinique

### 7.1.1 Méthode des études SELECT PsA1 et SELECT-PsA2

	Patients naïfs de bDMARD (2 <sup>ème</sup> ligne et plus)	Patients en échec d'au moins un bDMARD (3 <sup>ème</sup> ligne et plus)
Références	SELECT-PsA1 <sup>11</sup> (M15-572)	SELECT-PsA2 <sup>12</sup> (M15-554)
Clinicaltrials.gov	NCT03104400	NCT03104374
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée <b>versus placebo (supériorité) et adalimumab (non-infériorité)</b> , en double aveugle et en groupes parallèles.	Etude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée <b>versus placebo</b> , en double aveugle et en groupes parallèles.
Objectifs Principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib (15 et 30 mg) par rapport au placebo ou adalimumab plus ou moins non-bDMARD chez des patients en réponse inadéquate aux non-bDMARD.	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib (15 et 30 mg) par rapport au placebo plus ou moins non-bDMARD chez des patients en réponse inadéquate ou intolérants à un bDMARD.
Date et durée de l'étude	Début de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 27/04/2017 Date d'extraction des données pour l'analyse principale : 13/12/2019 (semaine 24) Date d'extraction pour l'analyse exploratoire à la semaine 56 : 24/07/2020 Etude conduite dans 350 centres dans 45 pays (pas de centre en France, 994 (58,3 %) patients étaient européens).	Début de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 17/04/2017 Date d'extraction des données pour l'analyse principale : 09/10/2019 (semaine 24) Analyse exploratoire à la semaine 56 (Date d'extraction des données : 21/05/2020) Etude conduite dans 165 centres dans 16 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 10 patients, 132 (20,6 %) patients étaient européens)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultes (≥ 18 ans)</li> <li>• Diagnostic de RP selon les critères CASPAR de 2006<sup>13</sup> depuis ≥ 6 mois</li> <li>• NAD<sup>14</sup> ≥ 3/68 et NAG<sup>15</sup> ≥ 3/66,</li> <li>• ≥1 érosion à la radiographie ou protéine C-réactive ultrasensible (hs-CRP) &gt;LSN<sup>16</sup>,</li> <li>• Psoriasis en plaques ou antécédents de psoriasis,</li> <li>• <b>Réponse inadéquate à au moins un non-bDMARD</b> antérieur ou en cours (traitement ≥ 3 mois, et à dose stable pendant ≥ 4 semaines avant l'inclusion)</li> <li>• Traitement en cours ≤2 non-bDMARD à dose stable depuis ≥ 4 semaines : MTX (≤ 25 mg/semaine), sulfasalazine (SSZ) (≤ 3 000 mg/jour), léflunomide (LEF) (≤ 20 mg/jour), aprémilast (≤ 60 mg/jour), hydroxychloroquine (HCQ) (≤ 400 mg/jour), bucillamine (≤ 300 mg/jour) et iguratimod (≤ 50 mg/jour) pendant ≥ 12 semaines et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant l'inclusion.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultes (≥ 18 ans)</li> <li>• Diagnostic de RP (critères CASPAR 2006 pour le RP<sup>(20)</sup>) ≥ 6 mois</li> <li>• NAD ≥ 3/68 et NAG ≥ 3/66,</li> <li>• Psoriasis en plaques ou antécédents de psoriasis,</li> <li>• <b>Réponse inadéquate après ≥ 3 mois de traitement ou interruption pour intolérance ou toxicité (quelle que soit la durée) à ≥ 1bDMARD.</b></li> <li>• Traitement en cours ≤2 non-bDMARD à dose stable depuis ≥ 4 semaines : MTX (≤ 25 mg/semaine), SSZ (≤ 3000 mg/jour), LEF (≤ 20 mg/jour), aprémilast (≤ 60 mg/jour), HCQ (≤ 400 mg/jour), bucillamine (≤ 300 mg/jour) et iguratimod (≤ 50 mg/jour) pendant ≥ 12 semaines et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant l'inclusion.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement antérieur par bDMARD ou anti-JAK</li> <li>• Traitement concomitant par &gt; 2 non-bDMARD ou par non-bDMARD autres que MTX, SSZ, LEF, aprémilast, HCQ, bucillamine ou iguratimod ou par l'association MTX + LEF à l'inclusion</li> <li>• Infection ou antécédents d'infection y compris : zona, herpès simplex, toute infection invasive, toute infection virale active ou récurrente, VIH, tuberculose active, HBV, HCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement antérieur par anti-JAK</li> <li>• Traitement concomitant par &gt; 2 non-bDMARD ou par non-bDMARD autres que MTX, SSZ, LEF, aprémilast, HCQ, bucillamine ou iguratimod ou par l'association MTX + LEF à l'inclusion</li> <li>• Infection ou antécédent d'infection y compris : zona, herpès simplex, toute infection, toute infection virale active ou récurrente, VIH, tuberculose active, HBV, HCV</li> </ul>

<sup>11</sup> Iain B. McInnes et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2021; 384:1227-1239

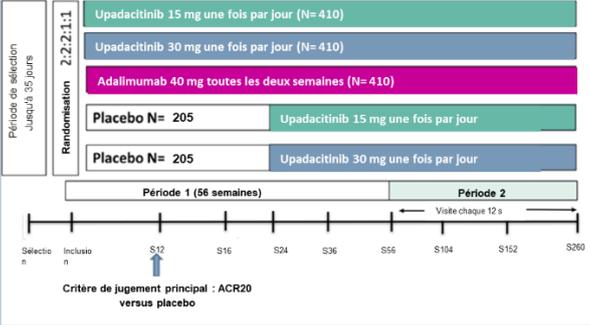
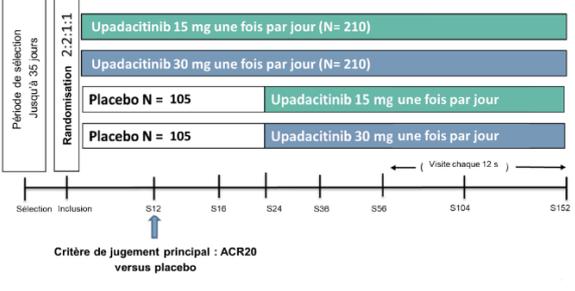
<sup>12</sup> Mease PJ et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. Ann Rheum Dis 2021; 80:312–320.

<sup>13</sup> Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis and rheumatism. 2006;54(8):2665-73.

<sup>14</sup> Nombre d'articulations douloureuses

<sup>15</sup> Nombre d'articulations gonflées

<sup>16</sup> Limite Supérieure Normale

	Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire)	Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire)
Schéma de l'étude	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période de sélection de 35 jours</li> <li>• <b>Période 1</b> (Semaine (S) 0 à S56) : avec une période de 24 semaines en double-aveugle, contrôlée vs. adalimumab et placebo, suivie d'une période de 12 semaines en aveugle, contrôlée vs. adalimumab jusqu'à S56. Visites à S0, S2, S4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à S36, puis à S44 et S56. <ul style="list-style-type: none"> <li>- À <b>S16</b>, un traitement de secours pouvait être débuté pour les patients non répondeurs (amélioration &lt;20 % du nombre d'articulations douloureuses (NAD) et/ou du nombre d'articulations gonflées (NAG) à S12 et S16 par rapport à l'inclusion)</li> <li>- À <b>S24</b>, les patients recevant le placebo changeaient de traitement pour recevoir upadacitinib 15 ou 30 mg (traitements pré-assignés à l'inclusion selon un ratio 1 :1).</li> <li>- A <b>S36</b>, les patients ayant une amélioration &lt;20 % par rapport à l'inclusion du NAG et/ou NAD à 2 visites consécutives arrêtaient le traitement à l'étude.</li> </ul> </li> <li>• <b>Période 2</b> (S56 à S260) : période d'extension à long terme en ouvert : les patients éligibles pouvaient poursuivre le traitement en cours à la fin de la période 1 (upadacitinib ou adalimumab).</li> <li>• <b>Période de suivi</b> (30 jours)</li> </ul>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période de sélection de 35 jours</li> <li>• <b>Période 1</b> (S0 à S56) : double-aveugle, contrôlée vs. placebo. Visites à S0, S2, S4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à S36, puis à S44 et S56. <ul style="list-style-type: none"> <li>- À <b>S16</b>, un traitement de secours pouvait être débuté pour les patients non répondeurs (amélioration &lt; 20 % du NAD et/ou du NAG aux à S12 et S16 par rapport à l'inclusion)</li> <li>- À <b>S24</b>, les patients recevant le placebo changeaient de traitement pour recevoir upadacitinib 15 mg ou 30 mg (traitements pré-assignés à l'inclusion selon un ratio 1 :1).</li> <li>- A <b>S36</b>, les patients ayant une amélioration &lt;20 % par rapport à l'inclusion du NAG et/ou NAD à 2 visites consécutives arrêtaient le traitement à l'étude.</li> </ul> </li> <li>• <b>Période 2</b> (S56 à S152) : période d'extension à long terme en ouvert : les patients éligibles pouvaient poursuivre le traitement en cours à la fin de la période 1 (upadacitinib).</li> <li>• <b>Période de suivi</b> (30 jours)</li> </ul>
Randomisation et traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:2:1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg 1x/j <i>per os</i> (p.o)</li> <li>• upadacitinib 30 mg 1x/j p.o</li> <li>• adalimumab SC 40 mg toutes les deux semaines</li> <li>• placebo puis upadacitinib 15 mg 1x/j p.o</li> <li>• placebo puis upadacitinib 30 mg 1x/j p.o</li> </ul> <p>Seule la posologie de 15 mg 1x/jour a été validée par l'AMM pour l'upadacitinib, ainsi les résultats d'efficacité et de tolérance du groupe upadacitinib 30 mg ne seront pas présentés dans cet avis.</p> <p><b>Stratification de la randomisation à l'inclusion</b> en fonction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte cutanée [BSA (surface corporelle) ≥ 3 % ou &lt; 3 %]</li> <li>- traitement concomitant ≥ 1 non-bDMARD (oui/non)</li> <li>- présence d'enthésites</li> <li>- présence de dactylites</li> </ul>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2:2:1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• upadacitinib 15 mg 1x/j p.o (N = 211)</li> <li>• upadacitinib 30 mg 1x/j p.o (N = 219)</li> <li>• placebo puis upadacitinib 15 mg 1x/j p.o (N = 106)</li> <li>• placebo puis upadacitinib 30 mg 1x/j p.o (N = 106)</li> </ul> <p>Seule la posologie de 15 mg 1x/jour a été validée par l'AMM pour l'upadacitinib, ainsi les résultats d'efficacité et de tolérance du groupe upadacitinib 30 mg ne seront pas présentés dans cet avis.</p> <p><b>Stratification de la randomisation à l'inclusion</b> en fonction de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte cutanée (BSA ≥ 3 % ou &lt; 3 %)</li> <li>- traitement concomitant ≥ 1 non-bDMARD</li> <li>- nombre de bDMARD antérieurs</li> </ul>
Traitements concomitants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuite des non-bDMARD (MTX, SSZ, LEF, APR, HCQ, bucillamine ou iguratimod) à doses stables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poursuite des non-bDMARD (MTX, SSZ, LEF, apremilast, HCQ, bucillamine ou iguratimod) à doses stables</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuite de traitement par AINS, paracétamol, antalgiques faibles opiacés et corticostéroïdes oraux à dose stable jusqu'à S36</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuite de traitement par AINS, paracétamol, antalgiques faibles opiacés et corticostéroïdes oraux à dose stable, jusqu'à S36</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de répondeurs ACR 20 <sup>17</sup> à S12 (upadacitinib vs placebo)	Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (upadacitinib vs placebo)
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (vs. placebo sauf mention contraire) :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Variation du HAQ-DI<sup>18</sup> à S12</li> <li>sIGA<sup>19</sup> du psoriasis (0 ou 1 et amélioration <math>\geq 2</math> par rapport à l'inclusion) à S16 (pour les patients ayant un sIGA de référence <math>\geq 2</math>)</li> <li>PASI 75 à S16 (pour les patients ayant une surface corporelle (BSA) <math>\geq 3</math> % à l'inclusion)</li> <li>Variation du SHS<sup>20</sup> à S24</li> <li>Pourcentage de répondeurs MDA<sup>21</sup> à S24</li> <li>Résolution des enthésites à S24 (LEI<sup>22</sup>=0)</li> <li>Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (non-infériorité vs. adalimumab)</li> <li>Variation du SF-36 PCS<sup>23</sup> à S12</li> <li>Variation du FACIT-F<sup>24</sup> à S12</li> <li>Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (supériorité vs. adalimumab)</li> <li>Résolution des dactylites à S24 (LDI<sup>25</sup>=0)</li> <li>Variation de la douleur évaluée par le patient à S12 (supériorité vs. adalimumab)</li> <li>Variation du HAQ-DI à S12 (supériorité vs. adalimumab)</li> <li>Variation du SAPS<sup>26</sup> à S16</li> </ol>	<p><b><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (vs. placebo) :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Variation du HAQ-DI à S12</li> <li>sIGA du psoriasis (0 ou 1 et amélioration <math>\geq 2</math> par rapport à l'inclusion) à S16 (pour les patients ayant un sIGA de référence <math>\geq 2</math>)</li> <li>PASI 75 à S16 (pour les patients ayant un BSA <math>\geq 3</math> % à l'inclusion)</li> <li>Variation du SF-36 PCS à S12</li> <li>Variation du FACIT-F à S12</li> <li>Pourcentage de répondeurs MDA à S24</li> <li>Variation du SAPS à S16</li> </ol>
<b>Critères de jugement exploratoires</b>	<p><b><u>versus placebo :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de répondeurs ACR50 à la S12</li> <li>Taux de répondeurs ACR70 à la S12</li> <li>Taux de répondeurs ACR20 à la semaine 2</li> <li>Variation du DAS28-CRP aux semaines 12 et 24</li> <li>Variation du PASDAS aux semaines 12 et 24</li> </ul>	<p><b><u>versus placebo :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Taux de répondeurs ACR50 à la semaine 12</li> <li>Taux de répondeurs ACR70 à la semaine 12</li> <li>Taux de répondeurs ACR20 à la semaine 2</li> <li>Variation du DAS28-CRP aux semaines 12 et 24</li> <li>Variation du PASDAS aux semaines 12 et 24</li> </ul>

<sup>17</sup> L'ACR (*American College of Rheumatology*) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans le rhumatisme psoriasique. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD sur 78), le nombre d'articulations gonflées ou synovites (NAG sur 76), la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

La réponse ACR 20 correspond à : au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion du nombre NAD et du NAG et au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion sur au moins 3 des 5 paramètres suivants :

- la douleur évaluée par le patient (Echelle Visuelle Analogique - EVA) ;
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA)
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA) ;
- le statut fonctionnel mesuré par le score HAQ-DI ;
- l'inflammation biologique, mesurée par le dosage de la CRP.

<sup>18</sup> Score du *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

<sup>19</sup> Échelle globale d'évaluation du psoriasis par l'investigateur (*Static Investigator Global Assessment*) : il s'agit d'un indice fonctionnel sous forme d'auto-questionnaire rempli par le patient permettant d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients. Ce questionnaire est composé de 20 items répartis en 8 catégories.

<sup>20</sup> Sharp/van der Heijde Score

<sup>21</sup> Activité minimale de la maladie (*Minimal Disease Activity*)

<sup>22</sup> Indice de Leeds pour les enthésites (*Leeds Enthesitis Index*)

<sup>23</sup> Composante physique de la qualité de vie (échelle SF-36)

<sup>24</sup> Score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques – indice de fatigue : il s'agit d'un questionnaire de 13 items, le score total varie de 0 to 52, plus le score est élevé plus la fatigue est moindre.

<sup>25</sup> Indice de Leeds pour les dactylites (*Leeds Dactylitis Index*)

<sup>26</sup> Auto-évaluation du psoriasis par le patient (*Self-Assessment of Psoriasis Symptoms*). Le SAPS est un questionnaire auto-administré en 11 items des symptômes du psoriasis qui comprend des questions sur : la douleur, la démangeaison, la rougeur, la desquamation, l'écaillage, le saignement, la brûlure, la piqûre, la sensibilité, la douleur due à la fissuration de la peau et la douleur articulaire. Le score final varie de 0 à 10, un score plus faible indiquant moins de signes/symptômes du psoriasis et un score plus élevé indiquant les signes/symptômes les plus graves pouvant survenir. Il s'agit d'un nouveau score en développement, cependant en raison notamment du manque de données comparatives à des échelles validées existantes, il n'est pas encore possible de déterminer il s'agit d'un outil pertinent pour évaluer l'évolution des signes et symptômes du psoriasis. Ainsi les résultats de ce critère ne seront pas interprétés dans ce présent avis.

Armstrong AW, Banderas B, Foley C, Stokes J, Sundaram M, Shields AL. Development and psychometric evaluation of the self-assessment of psoriasis symptoms (SAPS) - clinical trial and the SAPS - real world patient-reported outcomes. *J Dermatolog Treat.* 2017 Sep;28(6):505-514. Epub 2017 Mar 2.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation du DAPSA aux semaines 12 et 24</li> <li>• Variation du BASDAI 50 aux semaines 12 et 24</li> <li>• PASI 90 aux semaines 12 et 24</li> <li>• PASI 100 aux semaines 12 et 24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variation du DAPSA aux semaines 12 et 24</li> <li>• Variation du BASDAI 50 aux semaines 12 et 24</li> <li>• Résolution des enthésites à S24 (LEI=0)</li> <li>• Résolution des dactylites à S24 (LDI=0)</li> <li>• PASI 90 aux semaines 12 et 24</li> <li>• PASI 100 aux semaines 12 et 24</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de patients nécessaires</b>	<p>Afin de détecter, avec <b>une puissance d'au moins 90 % et un niveau de significativité de 0,05, une différence de 20 % du pourcentage de répondeurs ACR 20</b> (en supposant un pourcentage de répondeurs ACR 20 de 30 % sous placebo), 1 640 patients étaient nécessaires. Cette taille d'échantillon permet de mettre en évidence également, avec une <b>puissance d'au moins 85 %, la non-infériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab</b> en termes de pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (en supposant un pourcentage de répondeurs ACR 20 de 50 % sous adalimumab et de 30 % sous placebo). Tous les calculs de puissance et de taille d'échantillon sont effectués avec un risque alpha bilatéral de 0,025 et un pourcentage de sortie d'étude de 10 %.</p>	<p>Afin de détecter, avec <b>une puissance d'au moins 90 % et un niveau de significativité de 0,05, une différence de 20 % du pourcentage de répondeurs ACR 20</b> (en supposant un pourcentage de répondeurs ACR 20 de 20 % sous placebo), 630 patients étaient nécessaires.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b><u>Populations d'analyse :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population ITT modifiée (ITTm) (analyse en intention de traiter modifiée) :</b> patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (utilisée pour les analyses d'efficacité)</li> <li>• <b>Population PP (per protocole) :</b> patients inclus dans la population ITTm sans déviation majeure au protocole</li> <li>• <b>Population de tolérance :</b> patients ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu (utilisée pour l'analyse de la tolérance)</li> </ul> <p><b><u>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse en ITT modifiée (ITTm) et per protocole (PP)</li> <li>• Pour les variables binaires, des comparaisons par paires entre chaque groupe traité par upadacitinib et le groupe placebo ont été effectuées au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel, en tenant compte des principaux facteurs de stratification. La méthode d'imputation des non répondeurs (NRI) a été utilisée pour les données manquantes.</li> <li>• Pour les variables continues, des comparaisons par paires entre les groupes de traitement ont été effectuées avec un modèle de covariance (ANCOVA). La méthode d'imputations multiples (MMRM) a été utilisée pour les données manquantes.</li> <li>• Pour le pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (critère de jugement secondaire), la non-infériorité de chaque dose d'upadacitinib <i>versus</i> adalimumab a été testée par le test de Koch à 3 groupes ; celle-ci était démontrée si upadacitinib conservait au moins 50 % de l'effet d'adalimumab diminué de la valeur du placebo (delta <i>versus</i> placebo). La supériorité <i>vs</i> adalimumab sur les critères ACR20, HAQ-DI et douleur à S12 faisait partie des critères hiérarchisés.</li> <li>• Le score SHS a été évalué par ANCOVA avec extrapolation linéaire pour les données manquantes ; une analyse de sensibilité a été effectuée pour les données observées.</li> <li>• Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des critères de stratification.</li> </ul> <p><b><u>Gestion de la multiplicité des tests</u></b></p>	<p><b><u>Populations d'analyse :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population ITT modifiée (ITTm) (analyse en intention de traiter modifiée) :</b> patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (utilisée pour les analyses d'efficacité)</li> <li>• <b>Population PP (per protocole) :</b> patients inclus dans la population ITTm sans déviation majeure au protocole</li> <li>• <b>Population de tolérance :</b> patients ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu (utilisée pour l'analyse de la tolérance)</li> </ul> <p><b><u>Analyse des critères de jugement :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse en ITT modifiée (ITTm) et per protocole (PP)</li> <li>• Pour les variables binaires, des comparaisons par paires entre chaque groupe traité par upadacitinib et le groupe placebo ont été effectuées au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel, en tenant compte des principaux facteurs de stratification. La méthode NRI a été utilisée pour les données manquantes.</li> <li>• Pour les variables continues, des comparaisons par paires entre les groupes de traitement ont été effectuées avec un modèle de covariance (ANCOVA). La méthode d'imputations multiples (MMRM) a été utilisée pour les données manquantes.</li> <li>• Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des critères de stratification.</li> </ul> <p><b><u>Gestion de la multiplicité des tests</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.</li> <li>• Le risque alpha pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés pour les deux doses d'upadacitinib a été contrôlé en utilisant une approche graphique pour les tests multiples (Bretz et al. 2011). En particulier le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été testés dans l'ordre pré-spécifié présenté ci-dessus. Le risque alpha global de 0,05 a donc été partagé entre les deux</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.</li> <li>• Le risque d'inflation du risque alpha a été pris en compte pour l'analyse de futilité réalisée avec une consommation du risque alpha de 0,001.</li> <li>• L'inflation du risque alpha pour les deux doses d'upadacitinib a également été contrôlée en utilisant une approche graphique pour les tests multiples (Bretz et al. 2011). En particulier le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été testés dans l'ordre pré-spécifié présentés ci-dessus. Le risque alpha global de 0,0499 a donc été partagé entre les deux groupes de dose. Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont donc été testés avec un risque <math>\alpha/2</math> pour chaque dose (soit 0,025), avec une réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.</li> <li>• En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était rompue et les critères de jugement suivants étaient considérés comme exploratoires.</li> </ul>	<p>groupes de dose. Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont donc été testés avec un risque <math>\alpha/2</math> pour chaque dose (soit 0,025), avec une réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants ont été considérés comme exploratoires.</li> </ul>
--	---	--

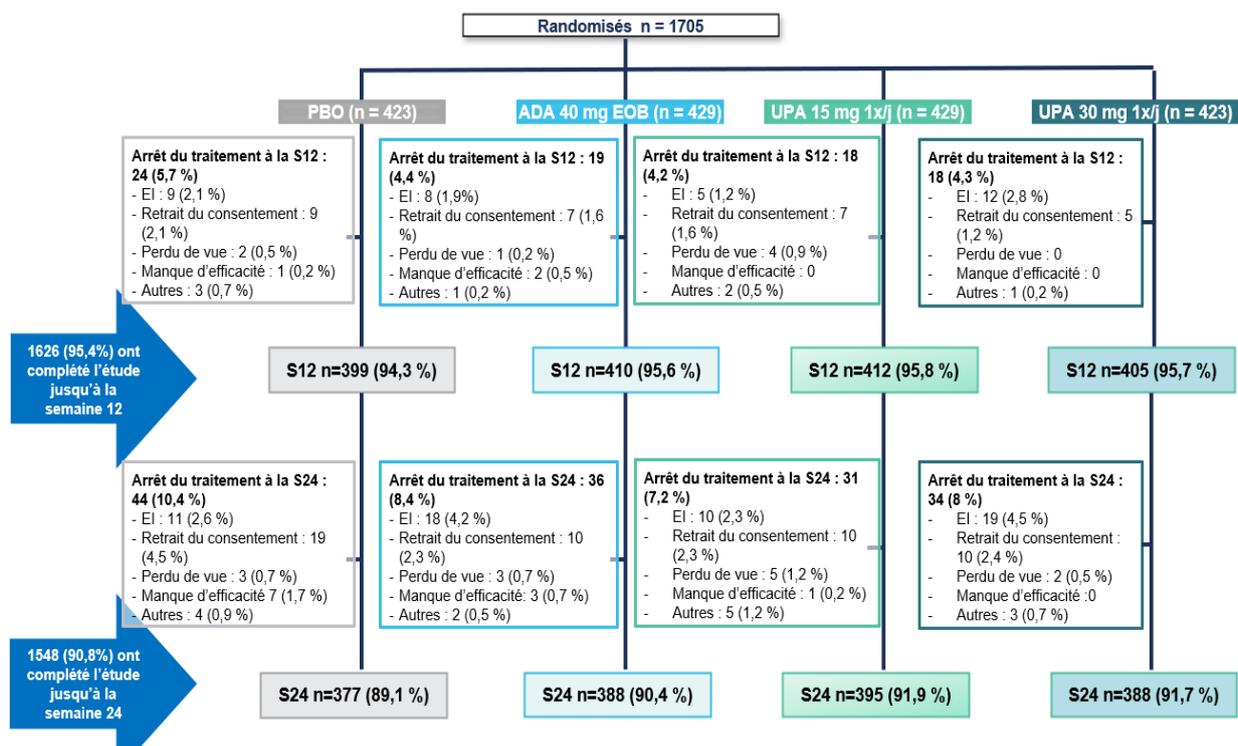
## 7.1.2 Résultats Etude SELECT-PsA1 (patients naïfs de bDMARD)

### ► Effectifs

Au total, 1 705 patients ont été randomisés dans l'étude et 1 704 patients ont reçu au moins une dose de traitement, constituant ainsi la population en intention de traiter modifiée (ITTm), 429 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg, 423 dans le groupe upadacitinib 30 mg (posologie non validée par l'AMM), 429 dans le groupe adalimumab et 423 dans le groupe placebo.

La proportion de patients randomisés et traités ayant terminé les 24 semaines de l'étude était de 90,8 % (1 548/1 704). La principale raison d'arrêt du traitement à la semaine 24 était la survenue d'événements indésirables : 11/423 patients (2,6 %) dans le groupe placebo, 18/429 patients (4,2 %) dans le groupe adalimumab 40 mg et 10/429 (2,3 %) dans le groupe upadacitinib 15 mg.

La figure 1 ci-après présente la répartition des patients dans l'étude SELECT PsA1 et les principales raisons d'arrêt du traitement



Abréviations : PBO = placebo ; UPA = upadacitinib ; ADA = adalimumab ; EOB = une semaine sur deux ; EI = événements indésirables ; S = semaine

Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude SELECT-PsA1

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes (tableau 2). Il s'agissait de femmes pour 53,2 %, d'âge moyen 50,8 ans. Le diagnostic du RP était établi depuis 6,1 ans en moyenne. Les patients avaient un RP actif à l'inclusion, avec en moyenne, 20 articulations douloureuses, 11,2 articulations gonflées, un score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI de 1,12 à l'inclusion et un indice PASI de 9,97 (pour les patients ayant une surface corporelle atteinte BSA  $\geq 3$  % à l'inclusion). De plus, le pourcentage de hsCRP à l'inclusion était de 11,22 mg/l en moyenne.

A l'inclusion, 81,7 % des patients recevaient un traitement concomitant par un non-bDMARD (principalement le MTX dans 63,6 % des cas) et 18,3 % des patients étaient en monothérapie. De plus, 63,2 % des patients recevaient un traitement concomitant par un AINS.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SELECT-PsA1 (population ITTm)**

	Placebo (N = 423)	Upadacitinib 15 mg (N =429)	Adalimumab 40 mg (N =429)	Total (N =1704)
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age moyen ; années (écart-type)	50,4 (12,21)	51,6 (12,19)	51,4 (12,04)	50,8 (12,22)
Sexe féminin ; n (%)	211 (49,9)	238 (55,5)	222 (51,7)	907 (53,2)
IMC <sup>27</sup> ; kg/m <sup>2</sup> (écart type)	30,4 (6,79)	30,1 (6,40)	30,7 (7,24)	30,3 (6,81)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Ancienneté moyenne du diagnostic du RP; années (écart-type)	6,2 (7,01)	6,2 (7,41)	5,9 (7,06)	6,1 (6,97)
NAD moyen sur 68 articulations (écart-type)	20,0 (14,34)	20,4 (14,72)	20,1 (13,82)	20,0 (14,05)
NAG moyen sur 66 articulations (écart-type)	11,0 (8,16)	11,6 (9,31)	11,6 (8,75)	11,2 (8,37)
hsCRP en mg/l ; moyenne (écart-type)	11,48 (15,80)	11,00 (14,91)	10,91 (15,46)	11,22 (15,37)
Présence d'enthésites (LEI > 0) ; n (%)	322 (76,1)	333 (77,6)	330 (76,9)	1316 (77,2)
Présence de dactylites (LDI > 0) ; n (%)	126 (29,8)	136 (31,7)	127 (29,6)	516 (30,3)
Évaluation de la douleur par le patient (EN 0-10); moyenne (écart-type)	6,1 (2,14)	6,0 (2,07)	6,0 (2,08)	6,0 (2,09)
HAQ-DI ; moyenne (écart-type)	1,12 (0,64)	1,15 (0,65)	1,12 (0,63)	1,12 (0,64)
FACIT-F ; moyenne (écart-type)	30,0 (11,18)	29,0 (11,86)	29,5 (11,46)	29,6 (11,53)
SF-36 PCS ; moyenne (écart-type)	35,09 (8,44)	34,76 (7,68)	35,83 (8,12)	35,37 (8,13)
SHS ; moyenne (écart-type)	13,32 (31,21)	13,14 (42,45)	14,97 (38,87)	13,17 (35,05)
Score d'érosion articulaire	6,01 (15,52)	6,04 (21,84)	6,72 (19,21)	5,93 (17,62)
Score de pincement articulaire ; moyenne (écart-type)	7,31 (16,41)	7,08 (21,09)	8,26 (20,14)	7,23 (18,01)
Patients ayant un BSA <sup>28</sup> ≥ 3 % à l'inclusion ; n (%)	211 (49,9)	214 (49,9)	211 (49,2)	846 (49,6)
PASI (pour les patients ayant un BSA ≥ 3 % à l'inclusion) ; n (%)	11,21 (11,43)	9,78 (9,95)	9,42 (8,54)	9,97 (9,75)
Score de pincement articulaire ; moyenne (écart-type)	7,31 (16,41)	7,08 (21,09)	8,26 (20,14)	7,23 (18,01)
<b>Non-bDMARD antérieurs</b>				
Nombre de non-bDMARD antérieurs ; n (%)				
0	0	1 (0,2)	2 (0,5)	4 (0,2)
1	274 (64,8)	274 (63,9)	286 (66,7)	1117 (65,6)
2	105 (24,8)	112 (26,1)	112 (26,1)	433 (25,4)
≥ 3	44 (10,4)	42 (9,8)	29 (6,8)	150 (8,8)
Traitements antérieurs non-bDMARD ; n (%)				
MTX	385 (91)	400 (93,2)	387 (90,2)	1562 (91,7)
Sulfasalazine	99 (23,4)	97 (22,6)	94 (21,9)	380 (22,3)
Léflunomide	61 (14,4)	70 (16,3)	61 (14,2)	252 (14,8)
Apremilast	35 (8,3)	13 (3,0)	29 (6,8)	104 (6,1)
Hydroxychloroquine	16 (3,8)	19 (4,4)	15 (3,5)	63 (3,7)
<b>Traitements à l'inclusion</b>				
Aucun non-bDMARD; n (%)	76 (18,0)	76 (17,7)	82 (19,1)	311 (18,3)
Au moins 1 non-bDMARD; n (%)	347 (82,0)	353 (82,3)	347 (80,9)	1393 (81,7)
MTX seul; n (%)	267 (63,1)	279 (65,0)	270 (62,9)	1084 (63,6)
MTX + autre non-bDMARD ; n (%)	26 (6,1)	16 (3,7)	20 (4,7)	89 (5,2)
Non-bDMARD autres que MTX ; n (%)	54 (12,8)	61 (14,2)	54 (12,6)	220 (12,9)
AINS concomitants à l'inclusion ; n (%)	275 (65,0)	263 (61,3)	279 (65,0)	1077 (63,2)

#### ▮ Traitements concomitants non-bDMARD

Au total, 82,3 % des patients de l'étude ont reçu au moins un traitement concomitant non-bDMARD pendant la période de traitement de 24 semaines, 82,8 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et 83,7 % dans le groupe placebo.

Les traitements concomitants non-bDMARD les plus utilisés étaient le méthotrexate (69,0 %), la sulfasalazine (9,2 %) et le léflunomide (6,3 %), l'aprémilast (2,2 %) et l'hydroxychloroquine (1,3 %). Ces pourcentages étaient similaires entre les groupes upadacitinib 15 mg et placebo.

<sup>27</sup> Indice de Masse Corporelle

<sup>28</sup> Body Surface Area

## ► Critères de jugement principal : pourcentage de patients en réponse ACR20 à la semaine 12 dans la population ITTm

A la semaine 12, avec la méthode d'imputation NRI, le pourcentage de répondeurs ACR20 était de 36,2 % (n = 153/423 ; IC<sub>95%</sub> = [31,6 ; 40,7]) dans le groupe placebo et de 70,6 % (n = 303/429 ; IC<sub>95%</sub> = [66,3 ; 74,9]) dans le groupe upadacitinib 15 mg. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 2,5 % :  $\Delta = 34,5\%$  (IC<sub>95%</sub> = [28,2 ; 40,7] ; p < 0,0001).

### Analyses en sous-groupe

Plusieurs analyses en sous-groupe prévues au protocole ont été réalisées sur le critère de jugement principal, selon l'utilisation de non-bDMARD concomitants (critère de stratification) ainsi que différentes caractéristiques démographiques (âge, genre, IMC, race, région géographique) et cliniques (durée du diagnostic, hsCRP, nombre de non-bDMARD antérieurs).

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ces analyses sont exploratoires.

Les résultats ont suggéré la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes, notamment sur le critère d'utilisation d'un non-bDMARD concomitant avec un pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S12 de 63,2 % vs 30,3 % (upadacitinib 15 mg vs placebo) chez les patients en monothérapie et de 72,2 % vs 37,5 % chez les patients avec un non-bDMARD concomitant.

## ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

**Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés sont synthétisés selon l'ordre hiérarchique préétabli au protocole dans le Tableau 3.**

La conservation de l'effet de l'adalimumab (delta versus placebo) pour l'évaluation de la non-infériorité d'UPA (upadacitinib), a été calculée par le ratio (UPA – placebo) / (ADA – placebo) ; elle était de 119,4 % (IC : 98,0 ; 147,9) pour le groupe upadacitinib 15 mg. La borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> était supérieure à la valeur pré-spécifiée pour la non-infériorité (au moins 50 % de l'effet d'ADA diminué du placebo [delta versus PBO]).

La supériorité d'upadacitinib versus placebo, a été démontrée sur l'observation d'un effet structural (variation du score SHS), l'efficacité clinique sur l'activité de la maladie (MDA, LEI) et sur l'efficacité cutanée (PASI 75), ainsi que la non-infériorité d'upadacitinib par rapport à l'adalimumab sur le pourcentage de répondeurs ACR 20, du fait d'une différence statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 0,025.

En raison de la non-atteinte de la supériorité d'upadacitinib 15 mg versus adalimumab sur l'ACR 20, la séquence hiérarchique a été interrompue et les critères de jugement 11 à 14 sont donc considérés comme exploratoires.

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITTm) étude SELECT-PsA1**

Critères secondaires hiérarchisés	Upadacitinib 15 mg (n =429)	Groupe placebo (n= 423) ou adalimumab 40 mg (n =429)****
<b>1. Variation du HAQ-DI à S12 (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	404 (94,17)	392 (92,67)
Variation à S12 (IC <sub>95%</sub> )	-0,42 (-0,47 ; -0,37)	-0,14 (-0,18 ; -0,09)
Différence vs placebo (IC <sub>95%</sub> )	<b>-0,28 (-0,35 ; -0,22)</b>	-
p	<0,0001*	-
<b>2. sIGA du psoriasis à S16** (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	322 (75,06)	313 (73,99)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95%</sub> )	41,9 (36,5 ; 47,3)	10,9 (7,4 ; 14,3)
Différence vs placebo (IC <sub>95%</sub> )	<b>31,1 (24,7 ; 37,5)</b>	-
p	<0,0001*	-
<b>3. PASI 75 à S16*** (supériorité vs placebo)</b>		

Critères secondaires hiérarchisés	Upadacitinib 15 mg (n =429)	Groupe placebo (n= 423) ou adalimumab 40 mg (n =429)****
Nombre de patients (%)	214 (49,88)	211 (49,88)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95</sub> %)	62,6 (56,1 ; 69,1)	21,3 (15,8 ; 26,9)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>41,3 (32,8 ; 49,8)</b>	-
<i>p</i>	<0,0001*	-
<b>4. Variation du score SHS à S24 (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	391 (91,14)	372 (87,94)
Variation à S24 (IC <sub>95</sub> %)	-0,04 (-0,16 ; 0,07)	0,25 (0,13 ; 0,36)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>-0,29 (-0,44 ; -0,14)</b>	-
<i>p</i>	0,0004*	-
<b>5. MDA à S24 (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	429 (100)	423 (100)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95</sub> %)	36,6 (32,0 ; 41,2)	12,3 (9,2 ; 15,4)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>24,3 (18,8 ; 29,8)</b>	-
<i>p</i>	0,0004*	-
<b>6. Résolution des enthésites à S24 (LEI=0) (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	270 (62,94)	241 (56,97)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95</sub> %)	53,7 (47,8 ; 59,7)	32,4 (26,5 ; 38,3)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>21,3 (13,0 ; 29,7)</b>	-
<i>p</i>	0,0004*	-
<b>7. Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (non-infériorité versus adalimumab)</b>		
Nombre de patients (%)	402 (93,70)	424 (98,83)
Pourcentage de répondeurs à S12	70,6 (66,2 ; 75,1)	65,8 (61,3 ; 70,3)
Différence vs adalimumab (IC <sub>95</sub> %)	<b>4,8 (-1,5 ; 11,2)</b>	-
<i>p</i> non-infériorité	0,0004	-
<b>Analyse en ITTm</b>		
Nombre de patients (%)	429 (100)	429 (100)
Pourcentage de répondeurs à S12	70,6 (66,3 ; 74,9)	65,0 (60,5 ; 69,5)
Différence vs adalimumab (IC <sub>95</sub> %)	<b>5,6 (-0,6 ; 11,8)</b>	-
<i>p</i> non-infériorité	0,0004*	-
<b>8. Variation du SF-36 PCS à S12 (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	405 (94,40)	394 (93,14)
Variation à S12 (IC <sub>95</sub> %)	7,86 (7,09 ; 8,63)	3,19 (2,41 ; 3,96)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>4,67 (3,67 ; 5,67)</b>	-
<i>p</i>	0,0004*	-
<b>9. Variation du FACIT-F à S12 (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	404 (94,17)	394 (93,14)
Variation à S12 (IC <sub>95</sub> %)	6,3 (5,4 ; 7,2)	2,8 (1,9 ; 3,7)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>3,5 (2,4 ; 4,7)</b>	-
<i>p</i>	0,0004*	-
<b>10. Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S12 (supériorité versus adalimumab)</b>		
Nombre de patients (%)	429 (100)	429 (100)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95</sub> %)	70,6 (66,3 ; 74,9)	65,0 (60,5 ; 69,5)
Différence vs adalimumab (IC <sub>95</sub> %)	<b>5,6 (-0,6 ; 11,8)</b>	-
<i>p</i>	0,0815 = NS	-
<b>11. Résolution des dactylites à S24 (LDI=0) (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (n ; %)	136 (31,70)	126 (29,79)
Pourcentage de répondeurs ; % [IC <sub>95</sub> %]	76,5 (69,3 ; 83,6)	39,7 (31,1 ; 48,2)
Différence vs placebo [IC <sub>95</sub> %]	<b>36,8 (25,7 ; 47,9)</b>	-
<b>12. Variation de la douleur évaluée par le patient à S12 (supériorité versus adalimumab)</b>		
Nombre de patients (%)	404 (94,17)	406 (94,64)
Variation à S12 (IC <sub>95</sub> %)	-2,3 (-2,5 ; -2,0)	-2,3 (-2,5 ; -2,1)
Différence vs adalimumab (IC <sub>95</sub> %)	<b>0,0 (-0,3 ; 0,3)</b>	-
<b>13. Variation du HAQ-DI à S12 (supériorité versus adalimumab)</b>		

Critères secondaires hiérarchisés	Upadacitinib 15 mg (n =429)	Groupe placebo (n= 423) ou adalimumab 40 mg (n =429)****
Nombre de patients (%)	404 (94,17)	406 (94,64)
Variation à S12 (IC <sub>95</sub> %)	-0,42 (-0,47 ; -0,37)	-0,34 (-0,38 ; -0,29)
Différence vs adalimumab (IC <sub>95</sub> %)	<b>-0,08 (-0,15 ; -0,01)</b>	-
<b>14. Variation du SAPS à S16 (supériorité vs placebo)</b>		
Nombre de patients (%)	396 (92,31)	388 (91,72)
Variation à S16 (IC <sub>95</sub> %)	-25,3 (-27,3 ; -23,4)	-8,2 (-10,2 ; -6,3)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	<b>-17,1 (-19,6 ; -14,6)</b>	-

\* Statistiquement significatif au niveau 0,025

\*\* 0 ou 1 et amélioration  $\geq 2$  par rapport à l'inclusion

\*\*\* pour les patients ayant un BSA  $\geq 3$  % à l'inclusion

\*\*\*\* l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés de l'étude SELECT-PsA1 ont été testés vs placebo sauf les critères n°7 (non-infériorité vs adalimumab) et n°10, 12 et 13 (supériorité vs adalimumab)

### Données de suivi à la semaine 56

Plusieurs autres critères de jugement secondaires ont été testés dans l'étude SELECT-PsA1. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont exploratoires.

A titre informatif, la proportion de patients répondeurs ACR20 à la semaine 56 était de 87,6 % dans le groupe de patients traités par la séquence placebo-upadacitinib 15 mg et de 85,9 % dans le groupe upadacitinib 15 mg.

L'évolution de la proportion de patients répondeurs ACR20 entre l'inclusion et la semaine 56 est illustrée à titre indicatif par la Figure 2.

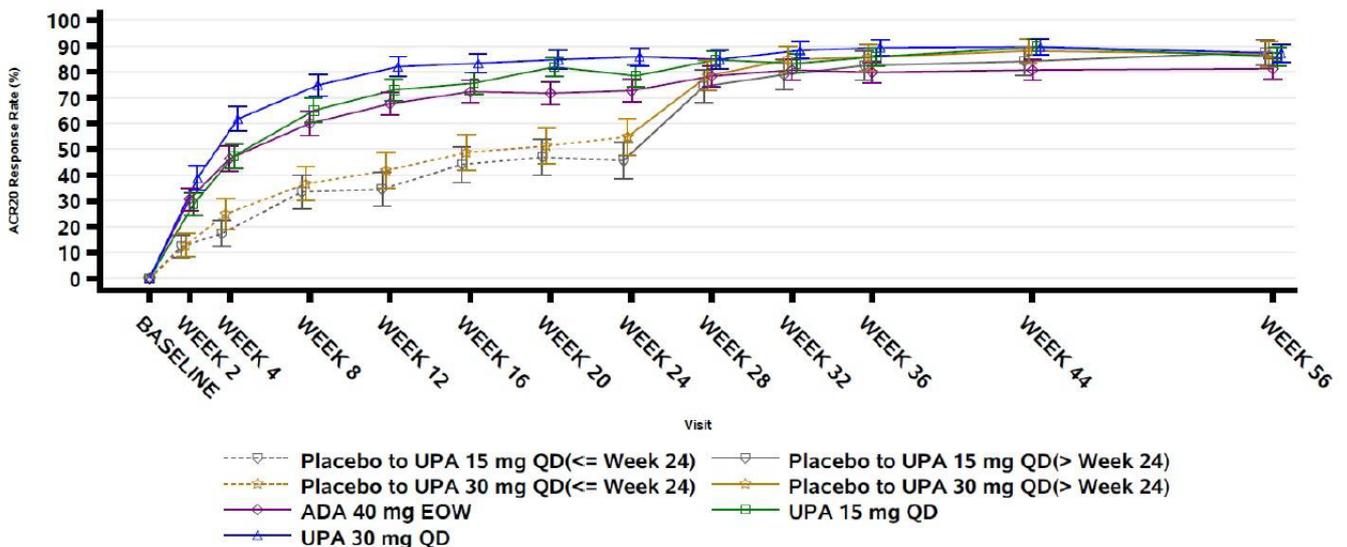


Figure 2 : Evolution de la proportion de patients répondeurs ACR20 entre l'inclusion et la semaine 56 (étude SELECT-PsA1 : analyse du 24 juillet 2020)

### 7.1.3 Résultats Etude SELECT-PsA2 (après échec de bDMARD)

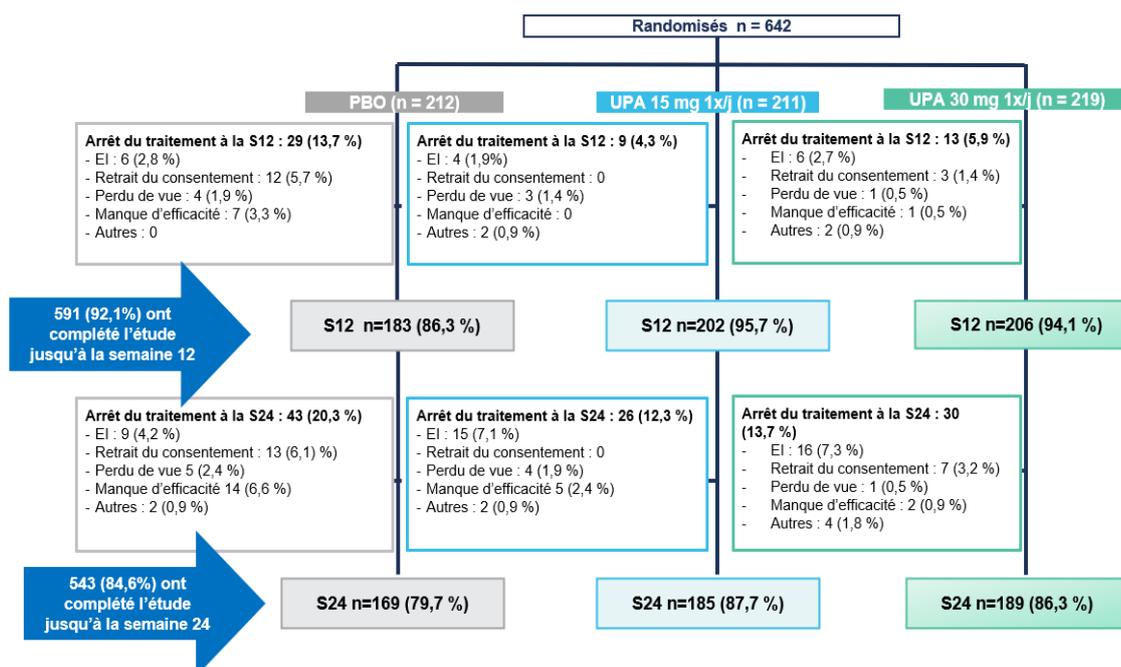
#### Effectifs

Au total, 642 patients ont été randomisés dans l'étude et 641 patients ont reçu au moins une dose de traitement, constituant ainsi la population ITTm, 211 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg, 218 dans le groupe upadacitinib 30 mg et 212 dans le groupe placebo.

La proportion de patients randomisés et traités ayant complété les 24 semaines de l'étude était de 84,6 % (543/642).

Les principales raisons d'arrêt du traitement à la semaine 24 étaient le manque d'efficacité : 14/212 patients (6,6 %) dans le groupe placebo et la survenue d'événements indésirables : 15/211 patients (7,1 %) dans le groupe upadacitinib 15 mg (Figure 3).

La figure 3 ci-dessous présente la répartition des patients dans l'étude SELECT PsA2 et les principales raisons d'arrêt du traitement.



Abréviations : PBO = placebo ; UPA = upadacitinib ; EI = événements indésirables ; S = semaine

Figure 3 : Répartition des patients dans l'étude SELECT-PsA2

#### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes (tableau 4). Il s'agissait de femmes pour 54,3 %, d'âge moyen de 53,4 ans. Le diagnostic du RP était établi depuis 10,1 ans en moyenne. Les patients avaient un RP actif à l'inclusion, avec en moyenne, 24,8 articulations douloureuses, 12,1 articulations gonflées, un score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI de 1,17 à l'inclusion et un indice PASI de 10,24 (pour les patients ayant une surface corporelle atteinte BSA  $\geq$  3 % à l'inclusion). De plus, le pourcentage de hsCRP à l'inclusion était de 10,69 mg/l en moyenne.

Parmi les patients, 61,0 % étaient en échec à un seul bDMARD, 18,1 % à 2 bDMARD et 12,9 % à au moins 3 bDMARD. Parmi les traitements antérieurs, l'adalimumab était le bDMARD le plus fréquemment utilisé (46,6 %).

La proportion de patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un bDMARD était similaire dans les groupes de traitement : seulement 8,0 % avaient une intolérance aux bDMARD et 92,0 % étaient en échec aux bDMARD avec 78,16 % des patients ayant reçu un traitement antérieur par anti-TNF.

À l'inclusion, 53,8 % des patients ne prenaient aucun traitement concomitant par non-bDMARD, et 41,0 % des patients n'utilisaient pas d'AINS. La majorité des patients (90,8 %) n'était pas traités par corticostéroïdes par voie orale à l'inclusion.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITTm), étude SELECT-PsA2**

	Placebo (N = 212)	Upadacitinib 15 mg (N =211)	Total (N =641)
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
Age moyen ; années (écart-type)	54,1 (11,53)	53,0 (12,02)	53,4 (11,83)
Sexe féminin ; n (%)	120 (56,6)	113 (53,6)	348 (54,3)
IMC ; kg/m <sup>2</sup> (écart type)	31,8 (7,47)	31,5 (7,37)	31,3 (7,28)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>			
Ancienneté moyenne du diagnostic du RP ; années (écart-type)	11,0 (10,33)	9,6 (8,36)	10,1 (9,18)
Facteur rhumatoïde (FR) ; n (%)			
Positif	6 (2,8)	11 (5,2)	25 (3,9)
Négatif	206 (97,2)	200 (94,8)	616 (96,1)
Anticorps anti-peptide citrulliné (anti-CCP) ; n (%)			
Positif	10 (4,7)	7 (3,3)	22 (3,4)
Négatif	202 (95,3)	203 (96,2)	618 (96,4)
NAD moyen sur 68 articulations ; (écart-type)	25,3 (17,62)	24,9 (17,27)	24,8 (16,91)
NAG moyen sur 66 articulations ; (écart-type)	12,0 (8,85)	11,3 (8,19)	12,1 (8,85)
hsCRP en mg/l ; moyenne (écart-type)	10,40 (18,46)	11,16 (18,55)	10,69 (18,05)
Présence d'enthésites (LEI > 0) ; n (%)	173 (81,6)	173 (82,0)	527 (82,2)
Présence de dactylites (LDI >0) ; n (%)	64 (30,2)	55 (26,1)	169 (26,4)
Patients ayant un BSA ≥ 3 % à l'inclusion ; n (%)	131 (61,8)	130 (61,6)	392 (61,2)
PASI (pour les patients ayant un BSA ≥ 3 % à l'inclusion) ; moyenne (écart-type)	11,68 (11,43)	10,13 (9,20)	10,24 (10,00)
Évaluation de la douleur par le patient (EN 0-10) ; moyenne (écart-type)	6,6 (2,12)	6,4 (2,13)	6,4 (2,16)
HAQ-DI ; moyenne (écart-type)	1,23 (0,69)	1,10 (0,61)	1,17 (0,66)
FACIT-F ; moyenne (écart-type)	26,6 (12,66)	27,6 (11,90)	27,7 (12,31)
SF-36 PCS ; moyenne (écart-type)	34,49 (9,35)	34,99 (8,53)	34,74 (8,85)
<b>Traitements antérieurs</b>			
<b>Non-bDMARD antérieurs ; n (%)</b>			
Nombre de non-bDMARD antérieurs ; n (%)			
0	55 (25,9)	41 (19,4)	138 (21,5)
1	103 (48,6)	109 (51,7)	322 (50,2)
2	40 (18,9)	45 (21,3)	133 (20,7)
≥ 3	14 (6,6)	16 (7,6)	48 (7,5)
Traitements non-bDMARD antérieurs ; n (%)			
MTX	136 (64,2)	160 (75,8)	457 (71,3)
Sulfasalazine	18 (8,5)	32 (15,2)	84 (13,1)
Léflunomide	24 (11,3)	20 (9,5)	69 (10,8)
Apremilast	32 (15,1)	23 (10,9)	85 (13,3)
Hydroxychloroquine	11 (5,2)	5 (2,4)	23 (3,6)
<b>bDMARD antérieurs ; n (%)</b>			
Nombre de bDMARD antérieurs ; n (%)			
0	18 (8,5)	16 (7,6)	51 (8,0)
1	135 (63,7)	126 (59,7)	391 (61,0)
2	35 (16,5)	35 (16,6)	116 (18,1)
≥ 3	24 (11,3)	34 (16,1)	83 (12,9)
Traitements bDMARD antérieurs ; n (%)			
Adalimumab	102 (48,1)	98 (46,4)	299 (46,6)
Etanercept	88 (41,5)	92 (43,6)	267 (41,7)
Sécukinumab	44 (20,8)	57 (27,0)	153 (23,9)
Infliximab	36 (17,0)	48 (22,7)	124 (19,3)
Ustekinumab	19 (9,0)	25 (11,8)	67 (10,5)
Golimumab	14 (6,6)	10 (4,7)	44 (6,9)
Ixekizumab	12 (5,7)	15 (7,1)	43 (6,7)
Certolizumab pegol	9 (4,2)	14 (6,6)	38 (5,9)
<b>Traitements concomitants à l'inclusion</b>			
Aucun non-bDMARD ; n (%)	(52,8)	(53,6)	(53,8)
Au moins 1 non-bDMARD ; n (%)	100 (47,2)	98 (46,4)	296 (46,2)
MTX seul ; n (%)	75 (35,4)	74 (35,1)	222 (34,6)
MTX + autres non-bDMARD ; n (%)	7 (3,3)	6 (2,8)	18 (2,8)
Non-bDMARD autres que le MTX ; n (%)	18 (8,5)	18 (8,5)	56 (8,7)
AINS ; n (%)	125 (59,0)	124 (58,8)	378 (59,0)
Corticostéroïdes ; n (%)	24 (11,3)	22 (10,4)	59 (9,2)

### ► Traitements concomitants non-bDMARD

Au total, 48,8 % des patients de l'étude ont reçu au moins un traitement concomitant non-bDMARD pendant la période de traitement de 24 semaines, 47,9 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et 50,0 % dans le groupe placebo.

Les traitements concomitants non-bDMARD les plus utilisés étaient le méthotrexate (39,3 %), l'apremilast (4,8%), la sulfasalazine (4,5%) et le léflunomide (3,3 %). Ces pourcentages étaient similaires entre les groupes upadacitinib 15 mg et placebo.

### ► Critères de jugement principal : pourcentage de patients en réponse ACR20 à la semaine 12 dans la population ITTm

A la semaine 12, avec la méthode d'imputation NRI, le pourcentage de répondeur ACR 20 était de 24,1 % (n =51/212 ; IC<sub>95%</sub> = [18,3 ; 29,8]) dans le groupe placebo, et de 56,9 % (n =120/211 ; IC<sub>95%</sub> = [50,2 ; 63,6]) dans le groupe upadacitinib 15 mg. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative et cliniquement pertinente au risque d'erreur bilatéral de 2,5 % :  $\Delta = 32,8$  % (IC<sub>95%</sub> = [24 ; 41,6] ; p < 0,0001).

### Analyse de sous-groupe

Plusieurs analyses en sous-groupe prévues au protocole ont été réalisées sur le critère de jugement principal, selon l'utilisation de non-bDMARD concomitants (critère de stratification) ainsi que différentes caractéristiques démographiques (âge, genre, IMC, race, région géographique) et cliniques (durée du diagnostic, hsCRP, nombre de bDMARD antérieurs).

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ces analyses sont exploratoires.

Les résultats ont suggéré la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes, notamment sur le critère d'utilisation d'un non-bDMARD concomitant avec un pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S12 de 55,8 % vs 21,4 % (upadacitinib 15 mg vs placebo) chez les patients en monothérapie et de 58,2 % vs 27,0 % chez les patients avec un non-bDMARD concomitant.

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITTm)

Les résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés sont synthétisés selon l'ordre hiérarchique préétabli au protocole dans le Tableau 5. La supériorité d'upadacitinib à la posologie de 15 mg par rapport au placebo a été démontrée, de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 2,5 %, sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés incluant l'observation d'une efficacité clinique sur l'activité de la maladie (MDA) et d'une efficacité cutanée (PASI 75).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITTm) étude SELECT-PsA1

Critères secondaires hiérarchisés	Placebo (n = 423)	Upadacitinib 15 mg (n = 429)
<b>1. Variation du HAQ-DI à S12</b>		
Nombre de patients (%)	180 (84,9)	199 (94,31)
Variation à S12 (IC <sub>95%</sub> )	-0,10 (-0,16 ; -0,03)	-0,30 (-0,37 ; -0,24)
Différence vs placebo (IC <sub>95%</sub> )	-	<b>-0,21 (-0,30 ; -0,12)</b>
p	-	<0,0001*
<b>2. sIGA du psoriasis à S16 (0 ou 1 et amélioration ≥2 par rapport à l'inclusion) <sup>a</sup></b>		
Nombre de patients (%)	163 (76,89)	171 (81,04)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95%</sub> )	9,2 (4,8 ; 13,6)	36,8 (29,6 ; 44,1)
Différence vs placebo (IC <sub>95%</sub> )	-	<b>27,6 (19,2 ; 36,1)</b>
p	-	<0,0001*
<b>3. PASI 75 à S16 (pour les patients ayant un BSA ≥ 3 % à l'inclusion) <sup>b</sup></b>		

Critères secondaires hiérarchisés	Placebo (n = 423)	Upadacitinib 15 mg (n = 429)
Nombre de patients (%)	131 (61,79)	130 (61,61)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95</sub> %)	16,0 (9,7 ; 22,3)	52,3 (43,7 ; 60,9)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	-	<b>36,3 (25,6 ; 46,9)</b>
<i>p</i>	-	<0,0001*
<b>4. Variation du SF-36 PCS à S12</b>		
Nombre de patients (%)	185 (87,26)	201 (95,26)
Variation à S12 (IC <sub>95</sub> %)	1,62 (0,58 ; 2,67)	5,15 (4,14 ; 6,15)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	-	<b>3,52 (2,07 ; 4,98)</b>
<i>p</i>	-	<0,0001*
<b>5. Variation du FACIT-F à S12</b>		
Nombre de patients (%)	184 (86,79)	201 (95,26)
Variation à S12 ; % (IC <sub>95</sub> %)	1,3 (0,1 ; 2,5)	5,0 (3,8 ; 6,1)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	-	<b>3,7 (2,0 ; 5,4)</b>
<i>p</i>	-	<0,0001*
<b>6. MDA à S24</b>		
Nombre de patients (%)	212 (100)	211 (100)
Pourcentage de répondeurs ; % (IC <sub>95</sub> %)	2,8 (0,6 ; 5,1)	25,1 (19,3 ; 31)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	-	<b>22,3 (16,0 ; 28,6)</b>
<i>p</i>	-	<0,0001*
<b>7. Variation du SAPS à S16</b>		
Nombre de patients (%)	182 (85,85)	191 (90,52)
Variation à S16 ; % (IC <sub>95</sub> %)	-1,5 (-4,7 ; 1,8)	-24,4 (-27,5 ; -21,2)
Différence vs placebo (IC <sub>95</sub> %)	-	<b>-22,9 (-27,4 ; -18,4)</b>
<i>p</i>	-	<0,0001*

\* Statistiquement significatif au niveau 0,025

#### Données de suivi à la semaine 56

Plusieurs autres critères de jugement secondaires ont été testés dans l'étude SELECT-PsA2. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères sont exploratoires.

A titre informatif, la proportion de patients répondeurs ACR20 à la semaine 56 était de 78,3 % dans le groupe de patients traités par la séquence placebo-upadacitinib 15 mg et de 79,6 % dans le groupe upadacitinib 15 mg.

L'évolution de la proportion de patients répondeurs ACR20 entre l'inclusion et la semaine 56 est illustrée à titre indicatif par la Figure 4.

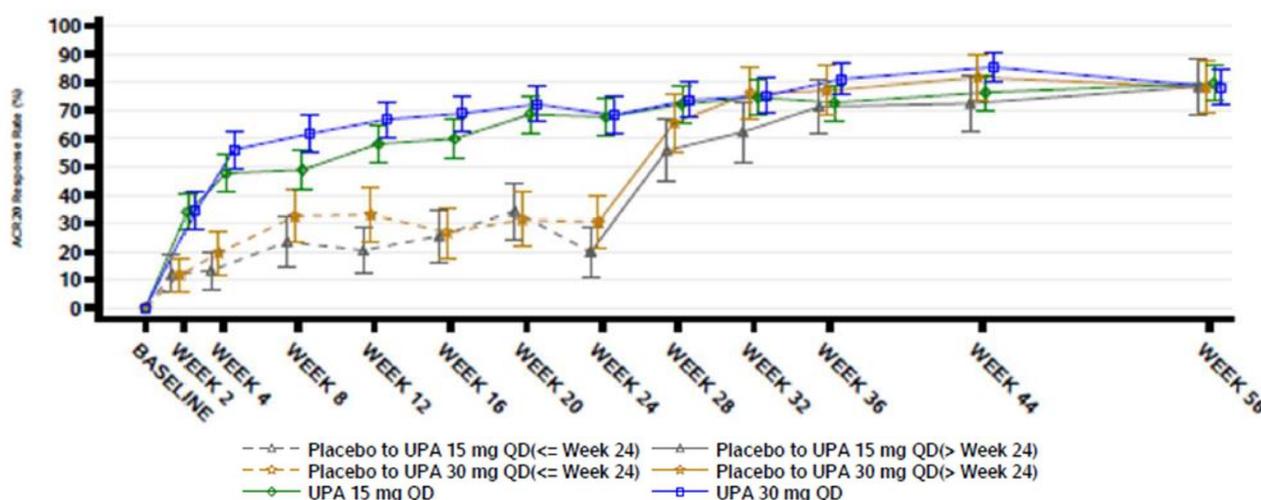


Figure 4 : Evolution de la proportion de patients répondeurs ACR20 entre l'inclusion et la semaine 56 (étude SELECT-PsA2 : analyse du 21 mai 2020)

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie et les résultats rapportés par les patients ont été évalués par les scores HAQ-DI, SF36 PCS, FACIT-F et par l'évaluation de la douleur.

### 7.2.1 Résultats Etude SELECT-PsA1 (patients naïfs de bDMARD ; 2<sup>ème</sup> ligne et plus)

La qualité de vie était un critère de jugement secondaire hiérarchisé avec un contrôle de l'inflation du risque alpha. Les trois échelles suivantes ont été évaluées :

**Score HAQ-DI (capacité fonctionnelle)** : une différence statistiquement significative de la capacité fonctionnelle a été observée à la 12<sup>ème</sup> semaine en faveur du groupe upadacitinib 15 mg par rapport au groupe placebo (variation moyenne par rapport à l'inclusion de - 0,42 versus - 0,14 respectivement), soit une différence de - 0,28 (IC<sub>95%</sub> = [- 0,35 ; - 0,22] ; p<0,0001). Cette différence semble s'être maintenue à la semaine 24.

**Questionnaire de la qualité de vie SF-36** : une différence statistiquement significative de la qualité de vie mesurée par la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 a été observée à la semaine 12 en faveur du groupe upadacitinib 15 mg par rapport au groupe placebo (variation moyenne par rapport à l'inclusion de 7,86 versus 3,19 respectivement), soit une différence de 4,67 (IC<sub>95%</sub> = [3,67 ; 5,67] ; p = 0,0004). Cette différence semble s'être maintenue à la semaine 24.

**Fatigue (FACIT-F)** : une réduction statistiquement significative de la fatigue a été observée à la semaine 12 dans le groupe de traitement upadacitinib 15 mg par rapport au placebo (variation moyenne par rapport à l'inclusion de 6,3 versus 2,8 respectivement), soit une différence de 3,5 points (IC<sub>95%</sub> = [2,4 ; 4,7] ; p = 0,0004). Cette différence semble s'être maintenue à la semaine 24.

### 7.2.2 Résultats Etude SELECT-PsA2 (après échec de bDMARD ; 3<sup>ème</sup> ligne ou plus)

La qualité de vie a été analysée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé avec un contrôle de l'inflation du risque alpha, par l'intermédiaire du :

**Score HAQ-DI (capacité fonctionnelle)** : une différence statistiquement significative et cliniquement pertinente a été observée aux semaines 12 et 24 en faveur du groupe upadacitinib 15 mg par rapport au placebo (variation moyenne par rapport à l'inclusion de - 0,30 versus - 0,10, respectivement), soit une différence de - 0,21 (IC<sub>95%</sub> = [- 0,30 ; - 0,12] ; p<0,0001). Cette différence semble s'être maintenue à la semaine 24.

**Questionnaire de la qualité de vie SF-36** : une différence statistiquement significative de la qualité de vie mesurée par la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 a été observée à la semaine 12 en faveur du groupe upadacitinib 15 mg par rapport au groupe placebo (variation moyenne par rapport à l'inclusion de 5,15 versus 1,62 respectivement), soit une différence de 3,52 (IC<sub>95%</sub> = [2,07 ; 4,98] ; p < 0,0001). Cette différence semble s'être maintenue à la semaine 24.

**Fatigue (FACIT-F)** : une réduction statistiquement significative de la fatigue a été rapportée à la semaine 12 dans le groupe upadacitinib 15 mg par rapport au placebo (différence de 3,7 points (IC<sub>95%</sub> = [2,0 ; 5,4] ; p<0,0001). Cette différence semble s'être maintenue à la semaine 24.

## 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 par rapport aux bDMARD et aux autres tsDMARD chez des patients atteints de RP actif, précédemment traités par bDMARD et/ou bio-naïfs (2<sup>ème</sup> ligne et plus), en l'absence de comparaison directe entre ces produits.

## ► Méthodologie

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 septembre 2020 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 comparatives randomisées sans restriction de phases ou de plan de l'étude ou alors des études observationnelles afin d'inclure les études prospectives de cohortes seulement pour l'upadacitinib, sans restriction géographique,
- évaluant les bDMARD (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pégol, ustékizumab, ixékizumab, sécukinumab, abatacept et guselkumab) ainsi que les tsDMARD (upadacitinib, tofacitinib et apremilast) ayant l'AMM dans le rhumatisme psoriasique. De plus cette comparaison incluait également le baricitinib, le filgotinib, le bimekizumab et le tildrakizumab n'ayant pas l'AMM dans le rhumatisme psoriasique. Ces médicaments pouvaient être utilisés en monothérapie ou en association avec bDMARD ou csDMARD. Aucune restriction concernant la dose ou la formulation du médicament, le mode d'administration ou la durée du traitement.
- chez des patients adultes atteints de RP modéré à sévère.
- par rapport à n'importe quel traitement tsDMARD cité ci-dessus ou n'importe quel csDMARD ainsi que le placebo.
- En termes de réponses aux semaine 12 et 24 sur quatre critères : pourcentage de répondeurs ACR 20/50/70 pourcentage de répondeurs PASI 50/75/90, pourcentage de répondeurs PsARC, changement HAQ-DI conditionné par le statut de la réponse PsARC.

La méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle Bayésien reposant sur des simulations de Monte Carlo à chaîne de Markov (MCCM) tel que décrit dans les recommandations du NICE<sup>29</sup> (Decision Support Unit Technical Support Document)<sup>30</sup>. Au total 52 études cliniques identifiées et 37 ont été incluses dans la NMA, 3 d'entre elles étaient des études de phase II, 27 des études de phase III, une étude de phase IIIb/IV et 2 non spécifiées. La majorité d'entre elles étaient des études comparatives versus placebo.

## ► Résultats

En raison des limites méthodologiques inhérentes à cette étude, notamment l'hétérogénéité des études et des évolutions sous placebo, les éventuels phénomènes de confusion résiduels ou le nombre important de critères analysés et de comparaisons réalisées en l'absence de contrôle du risque alpha, et alors que des comparaisons directes étaient réalisables, les résultats ne permettent pas de conclure à la démonstration d'une différence ou à l'absence de différence en termes d'efficacité par rapport aux autres bDMARD et tsDMARD.

## 07.4 Tolérance

### 7.4.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance d'upadacitinib dans le RP à la posologie de 15 mg, administré par voie orale une fois par jour (posologie recommandée dans l'AMM), a été évalué au cours des deux études de phases III SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2 précédemment décrites. Un total de 1 827 patients a été traité par upadacitinib (15 et 30 mg) représentant une exposition de 1 639,2 patients-années, dont 722 (39,51 %) exposés pendant au moins 12 mois et 285 (15,59 %) pendant au moins 18 mois. La tolérance est rapportée à l'issue des 24 premières semaines en double aveugle.

<sup>29</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>30</sup> Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials.

<http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD2-General-meta-analysis-corrected-15April2014.pdf>

## ► Etude SELECT-PsA1

La population de tolérance est définie comme étant l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (n = 1 704) selon le traitement effectivement reçu et est utilisée pour l'analyse de la tolérance.

### **Résultats à 24 semaines**

La proportion d'événements indésirables (EI) au cours de la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines a été de 72,3 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 64,8 % dans le groupe adalimumab et 59,6% dans le groupe placebo.

Celle des EI graves a été de 3,3 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 3,7 % dans le groupe adalimumab et 3,1 % dans le groupe placebo.

La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 3,0 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 5,1 % dans le groupe adalimumab et 3,1 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été les infections des voies supérieures (10,3 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 7,0 % dans le groupe adalimumab et 8,0 % dans le groupe placebo), l'élévation du pourcentage de la créatine phosphokinase (CPK) (8,9% dans le groupe upadacitinib 15 mg, 5,6 % dans le groupe adalimumab et 1,4 % dans le groupe placebo), l'élévation du pourcentage d'ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase) (respectivement 2,8 % et 1,9 % dans le groupe placebo, 7,5 % et 5,1 % dans le groupe adalimumab, et 4,4 % et 3,3 % dans le groupe upadacitinib 15 mg) et les rhinopharyngites (4,9 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 6,8 % dans le groupe adalimumab et 5,0 % dans le groupe placebo).

Au cours des 24 semaines, l'incidence des événements indésirables d'intérêt était généralement comparable dans les différents groupes de traitement, à l'exception de troubles hépatiques, neutropénie et élévation de la créatine phosphokinase (CPK) rapportés en nombre plus important dans le groupe upadacitinib 15 mg par rapport au groupe placebo. Les troubles hépatiques étaient plus fréquents dans le groupe adalimumab que dans le groupe upadacitinib 15 mg.

Aucun décès n'a été rapporté jusqu'à la semaine 24 dans le groupe upadacitinib 15 mg. Un décès a été rapporté dans le groupe placebo à la suite d'un arrêt cardiaque.

### **Résultats à 56 semaines**

Depuis l'inclusion jusqu'à la 56<sup>ème</sup> semaine, 2 359 EI ont été rapportés chez 617 patients traités par upadacitinib 15 mg dont 76 étaient graves et 39 ont entraîné l'arrêt du traitement.

Dans le groupe adalimumab 40 mg, 1 679 EI ont été rapportés chez 429 patients dont 59 étaient graves et 47 ont entraîné l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe upadacitinib 15 mg ( $\geq 5$  événements/100 patients-année) étaient les infections des voies respiratoires supérieures (124 EI), l'augmentation des transaminases (114 EI), l'élévation des CPK (100 EI), les rhinopharyngites (72 EI), les infections du tractus urinaire (56 EI), les bronchites (37 EI), l'hypertension (17 EI), les céphalées (43 EI), le zona (29 EI) les arthropathies psoriasiques (25 EI) et les herpès oraux (20 EI).

Sur cette période, l'incidence des élévations de la CPK et des troubles hépatiques était de 11,9 cas et 19,1 cas pour 100 patients-année. L'incidence des troubles hépatiques était plus élevée dans le groupe adalimumab avec 24,9 cas pour 100 patients-année et plus faible pour l'élévation des CPK avec 7,3 cas pour 100 patients-année comparé à l'upadacitinib 15mg.

Il y eu 3 événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et 3 événements thromboemboliques veineux qui ont été rapportés sous upadacitinib 15 mg pendant la période de suivi.

Au total, 5 décès ont été rapportés pendant la période de suivi soit après la période de 24 semaines en double aveugle. Un décès a été rapporté dans le groupe adalimumab 40 mg, des suites d'un accident de la route considéré comme non lié au traitement. Un décès a été rapporté dans le groupe placebo-upadacitinib 30 mg, à la suite d'une infection au coronavirus potentiellement liée au traitement.

Les trois autres décès ont été rapportés plus de 30 jours après l'arrêt du traitement. Deux décès ont été rapportés dans le groupe upadacitinib 15 mg à la suite d'une infection des voies respiratoires basses considérée comme potentiellement liée au traitement par l'investigateur et d'un cancer du

poumon métastatique considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Un décès a été rapporté dans le groupe upadacitinib 30 mg, à la suite d'une maladie pulmonaire interstitielle considérée comme potentiellement liée au traitement par l'investigateur.

#### ► Etude SELECT-PsA2

La population de tolérance est définie comme étant l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (n = 641) selon le traitement effectivement reçu et est utilisée pour l'analyse de la tolérance.

#### Résultats à 24 semaines

La proportion d'événements indésirables (EI) au cours de la phase contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines a été de 64,0 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 64,8 % dans le groupe adalimumab et 59,6 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été les infections des voies supérieures (6,2 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et 4,7 % dans le groupe placebo).

Celle des EI graves a été de 3,3 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, 3,7 % dans le groupe adalimumab et 65,6 % dans le groupe placebo.

La proportion d'arrêts de traitement pour EI a été de 5,7 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et 1,9 % dans le groupe placebo.

Au cours des 24 semaines de traitement, l'incidence des événements indésirables d'intérêt rapportés chez les patients traités par upadacitinib 15 mg était généralement similaire au groupe placebo à l'exception des troubles hépatiques, l'anémie et le zona qui étaient plus importants dans le groupe upadacitinib 15 mg par rapport au groupe placebo. Aucun événement indésirable d'intérêt n'est survenu chez  $\geq 5$  % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo.

Aucun décès n'a été rapporté jusqu'à la semaine 24 dans les groupes upadacitinib et un décès a été rapporté dans le groupe placebo à la suite d'un accident de voiture.

#### Résultats à 56 semaines

Depuis l'inclusion jusqu'à la 56<sup>ème</sup> semaine, 1 093 EI ont été rapportés chez 290 patients traités par upadacitinib 15 mg dont 60 étaient graves et 42 ont entraîné l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe upadacitinib 15 mg ( $\geq 5$  événements/100 patients-année) étaient les rhinopharyngites (49 EI), les infections des voies respiratoires supérieures (46 EI), les infections du tractus urinaire (41 EI), les bronchites (37 EI), les arthropathies psoriasiques (28 EI), l'hypertension (24 EI), les sinusites (23 EI), l'élévation des CPK (22 EI), la fièvre (22 EI), le zona (15 EI), les diarrhées (13 EI) et l'augmentation des ALAT (5 EI).

Sur cette période, l'incidence des élévations de la CPK et des troubles hépatiques était 5,2 cas et 4,8 cas pour 100 patients-année.

Un événement cardiovasculaire majeur (MACE) et un événement thromboembolique veineux ont été rapportés sous upadacitinib 15 mg pendant la période de suivi. Un seul décès a été rapporté dans le groupe upadacitinib 30 mg en raison d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et d'un pneumothorax considéré comme potentiellement liés au traitement par l'investigateur.

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

Les risques et informations manquantes intégrés dans le PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 3.3 du 13 février 2020) sont listés dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose - Zona
<b>Risques importants potentiels</b>	- Tumeur maligne - Événement indésirable cardiaque majeur (MACE) - Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) - Perforation gastro-intestinale - Lésion hépatique d'origine médicamenteuse

<b>Informations manquantes</b>	- Malformation fœtale après une exposition in utero
	- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus
	- Impact sur l'efficacité des vaccins
	- 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 modérée
	- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère
	- Tolérance à long terme

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 (SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2).

Des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place concernant les risques d'infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose, le zona, les malformations fœtale après une exposition in utero, les événements indésirables cardiaques majeurs et les événements thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

### 7.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance pour RINVOQ (upadacitinib) issues du PSUR n°1 couvrant la période 16/08/2019 au 15/02/2020.

Au total :

- Depuis le 01 juillet 2012, 8 600 patients ont reçu upadacitinib au cours d'études cliniques,
- L'exposition cumulative des patients à l'upadacitinib a été estimée à 3 138 patients-années au cours de la période du premier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR n°1 couvrant la période du 16/08/2019 au 15/02/2020),
- Il a été rapporté 66 EI infectieux graves, 12 événements de tumeurs malignes 8 MACE, 8 événements thromboemboliques veineux graves,
- Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence,
- Le document de référence de sécurité (CDS) a été modifié avec l'ajout d'un warning sur le risque thromboembolique veineux et des effets indésirables suivants : augmentations des transaminases (ALAT/ASAT), prise de poids, hypertriglycéridémie (déjà intégrés dans le RCP),
- Sur la base des inquiétude inhérentes à la classe des inhibiteurs de JAK, le laboratoire a pris la décision d'amender les protocoles cliniques de RINVOQ (upadacitinib) afin que les patients inclus ayant eu un EI confirmé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombose artérielle arrêtent l'étude.

### 7.4.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de tolérance »

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

#### Liste tabulée des effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables est basée sur les études cliniques.

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. »

## Tableau des effets indésirables

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>	Bronchite <sup>b</sup> Zona Herpès <sup>c</sup>	Pneumonie Candidose buccale
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie	Hypertriglycéridémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	
Affections gastro-intestinales		Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie	
Investigations		Augmentation de la CPK dans le sang Augmentation des ALAT Augmentation des ASAT Augmentation du poids	

<sup>a</sup> Comprennent infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, pharyngo-amygdalite, rhinite, sinusite, angine, infection virale des voies respiratoires supérieures.  
<sup>b</sup> Comprennent les bronchites, les bronchites virales, les bronchites bactériennes et les trachéobronchites.  
<sup>c</sup> Comprennent l'herpès et l'herpès buccal.

Pour plus d'informations, se référer à la rubrique 4.4 du RCP.

## 07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement de la spécialité RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée, dans son extension d'indication obtenue le 22 janvier 2021 dans « le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate ».

L'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (RINVOQ), associé ou non à un non-bDMARD (csDMARD ou apremilast) ont été évaluées dans 2 études cliniques de phase III, randomisées, contrôlées et menées en double aveugle (SELECT-PsA1 et SELECT-PsA 2) pendant 24 semaines chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) :

- L'étude SELECT-PsA1 qui a comparé l'upadacitinib  $\pm$  non-bDMARD au placebo et à l'adalimumab  $\pm$  non-bDMARD chez 1 704 patients ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un non-bDMARD, principalement des csDMARD, et naïfs de bDMARD (soit en 2<sup>ème</sup> ligne).
- L'étude SELECT-PsA 2 qui a comparé l'upadacitinib  $\pm$  non-bDMARD au placebo  $\pm$  non-bDMARD chez 641 patients ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à au moins un bDMARD (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus).

Les deux études comportaient une phase de 24 semaines de traitement en double aveugle suivie d'une phase d'extension à long terme jusqu'à 56 semaines. Elles comportaient également 2 groupes de traitement par upadacitinib (15 mg par jour et 30 mg par jour par voie orale). Seule la posologie journalière de 15 mg par jour ayant été validée par l'AMM a été prise en compte dans le présent

avis. A noter que l'étude SELECT-PsA1 (2<sup>ème</sup> ligne et plus) comportait également un groupe de traitement par adalimumab, administré à la posologie de 40 mg par voie SC toutes les deux semaines, conformément à son AMM.

Dans ces deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires et comparables entre les groupes. Il s'agissait principalement de femmes, d'âge moyen entre 50 et 60 ans et en surpoids (IMC moyenne entre 30 et 31 kg/m<sup>2</sup>).

Les caractéristiques de la maladie étaient également comparables. Les patients avaient un RP actif à l'inclusion, avec 20 à 24 articulations douloureuses, 11 à 12 articulations gonflées, un score d'incapacité fonctionnelle HAQ-DI entre 1,12 et 1,17 et un indice PASI entre 9,97 et 10,24 à l'inclusion pour les patients ayant un BSA  $\geq$  3 % à l'inclusion.

Dans l'étude SELECT-PsA1 (à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne), les patients avaient été précédemment traités par un non-bDMARD, principalement du méthotrexate (91,7 %). A noter que 6,1 % des patients avaient précédemment reçu de l'aprémilast. A l'inclusion 81,7 % des patients recevaient un non-bDMARD, dont 68,8 % du MTX, et 63,2 % avaient un traitement par AINS.

Dans l'étude SELECT-PsA2, 21,5 % des patients n'avaient jamais reçu de non-bDMARD et 50,2 % avaient reçu une ligne de non-bDMARD. Au total, 8,0 % n'avaient jamais reçu de traitement biologique et 61,0 % avaient reçu une ligne de bDMARD. A l'inclusion, 46,2 % recevaient un non-bDMARD, dont 37,9 % du MTX, et 59,0 % été traités par AINS.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans les deux études, le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 12.

La supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo a été démontrée de façon statistiquement significative sur ce critère de jugement principal :

- Dans l'étude SELECT-PsA1, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un non-bDMARD et naïfs de bDMARD (2<sup>ème</sup> ligne et plus), le bénéfice absolu en termes de pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 à la semaine 12 a été de 34,5 % (IC<sub>95%</sub> = [28,2 ; 40,7] ;  $p < 0,0001$ ) en faveur de l'upadacitinib.
- Dans l'étude SELECT-PsA2, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus), le bénéfice absolu en termes de pourcentage de patients avec une réponse ACR 20 à la semaine 12 a été de 32,8 % en faveur de l'upadacitinib.

Dans les deux études, la supériorité de l'upadacitinib versus placebo a été démontrée sur une majorité de critères de jugement secondaires hiérarchisés et notamment en termes d'atteinte cutanée (PASI 75 à S16 pour les patients ayant un BSA  $\geq$  3 % à l'inclusion), et d'activité de la maladie (MDA à S24).

La supériorité de l'upadacitinib en termes de ralentissement de la progression radiographique (SHS à S24) n'a été démontrée que dans l'étude SELECT-PsA1 chez les patients en échec de non-bDMARD (2<sup>ème</sup> ligne et plus). Ce critère ne faisait pas partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'étude SELECT-PsA2 chez les patients en 3<sup>ème</sup> ligne en plus (en échec de bDMARD).

De plus, la non-infériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab en termes de pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S12 a été démontrée de façon statistiquement significative dans l'étude SELECT-PsA1 chez les patients naïfs de bDMARD.

Dans ces deux études, l'upadactinib 15 mg a démontré une amélioration cliniquement et statistiquement significative à la semaine 12, de la capacité fonctionnelle mesurée par le HAQ-DI, de la qualité de vie mesurée par la composante physique (PCS) du questionnaire SF-36 et une réduction de la fatigue avec la variation du score FACIT-F.

A noter que 63,2 % et 37,4 % des patients ont reçu un traitement concomitant par méthotrexate à l'inclusion dans les études SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2 respectivement.

## ► Tolérance

Les données de tolérance l'upadacitinib observées dans le rhumatisme psoriasique ont été conformes à celles observées dans la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont également concordantes avec les données de tolérance connues des autres inhibiteurs de JAK.

Les EI les plus fréquents ont été les infections des voies aériennes supérieures, l'augmentation du pourcentage de la créatine phosphokinase (CPK), l'augmentation du pourcentage des transaminases et les rhinopharyngites.

Dans les deux études (SELECT-PsA1 et SELECT PsA-2), la fréquence des infections graves était comparable à celle du groupe placebo et l'incidence des MACE et des événements thromboemboliques veineux au cours de la période de 24 semaines, avec la dose recommandée d'upadacitinib de 15 mg, étaient faibles.

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 statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'upadacitinib versus placebo en termes de pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 12 dans l'étude SELECT-PsA1 (en 2<sup>ème</sup> ligne et plus) et dans l'étude SELECT-PsA2 (3<sup>ème</sup> ligne ou plus), et malgré :
  - l'utilisation de l'ACR 20 comme critère de jugement principal, représente un objectif très modeste (amélioration de 20 % des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales), comme cela a déjà été souligné par la Commission dans ses précédentes évaluations.
  - l'évaluation de ce critère a été effectuée à très court terme (12 semaines),
- De la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment :
  - une efficacité cutanée sur le score PASI 75 dans les études SELECT-PsA1 (en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus) et SELECT-PsA2 (3<sup>ème</sup> ligne ou plus),
  - une efficacité clinique caractérisée par une diminution de l'activité de la maladie en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement.
  - une efficacité structurale par ralentissement de la progression radiographique des lésions articulaire uniquement chez les patients naïfs de bDMARD (soit en 2<sup>ème</sup> ligne et plus). Cependant, la période d'évaluation courte de ce critère n'a permis de démontrer qu'une faible différence d'effet entre le groupe placebo et upadacitinib 15 mg ;
- De la démonstration de la non-infériorité en termes de pourcentage de répondeurs ACR 20 à la semaine 12 par rapport à l'adalimumab (anti-TNF), considéré comme un comparateur cliniquement pertinent, chez des patients naïfs de bDMARD (2<sup>ème</sup> ligne et plus) mais de l'absence de supériorité démontrée par rapport à ce traitement ;
- De l'absence de comparaison directe versus comparateur actif pour les patients en échec de bDMARD (3<sup>ème</sup> ligne et plus) alors que la comparaison était possible.
- Des données de suivi exploratoire à 56 semaines qui suggèrent un maintien de l'efficacité sur le critère principal.
- des données de tolérance principalement marquées par des infections des voies aériennes supérieures, des augmentations des CPK et des anomalies hépatiques.
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, comparativement aux biothérapies disponibles.

il est attendu un impact supplémentaire de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif en échec ou intolérant à au moins un traitement de fond conventionnel.

En conséquence, RINVOQ (upadacitinib) est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié lié aux phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou d'intolérance aux médicaments actuellement disponibles.

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

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 (SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2).

### 7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Maladie de Crohn</b>		
NCT03345836 (U-EXCEED)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant une réponse inadéquate à un biomédicament ou chez lesquels ce traitement est mal toléré (étude d'induction)	Octobre 2021
NCT03345823 (U-ENDURE)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère ayant complété les études d'induction (étude de maintenance)	Mai 2024
NCT03345849 (U-EXCEL)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> 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)	Janvier 2022
<b>Rectocolite hémorragique</b>		
NCT03653026 (U-ACCOMPLISH)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère (étude d'induction)	Mars 2021
NCT02819635 (U-ACHIEVE)	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère (étude d'induction et étude de maintenance)	Octobre 2021
<b>Spondylarthrite ankylosante</b>		
SELECT-AXIS 2	Essai 1 : Évaluer l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib (15 mg par jour) chez des patients atteints de SA active modérée à sévère, ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements biologiques.	2023
	Essai 2 : Évaluer l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib (15 mg par jour) chez les patients ayant une spondyloarthrite axiale non radiographique active modérée à sévère.	2023
<b>Dermatite atopique</b>		
MEASURE Up	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> placebo chez des patients atteints dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique	Février 2021
AD Up	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib associé aux traitements topiques <i>versus</i> placebo chez des patients atteints dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique	Janvier 2021
Heads Up	Etude comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib <i>versus</i> dupilumab chez des patients atteints dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique	Mai 2021

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018<sup>8</sup>, l'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2<sup>ème</sup> ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques (bDMARD) et des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17-A, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).
- Un inhibiteur de l'interleukine 23 qui a récemment obtenu une AMM en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines ont une AMM superposable à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, néanmoins la Commission recommande que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus). A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version<sup>2</sup> ne font plus de hiérarchie entre ces traitements bien que celles-ci évoquent un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Il est cependant précisé qu'en cas d'atteinte cutanée, un anti-interleukine peut être préféré aux anti-TNF.

De plus, un autre inhibiteur de JAK (tsDMARD), le tofacitinib (XELJANZ), a également une AMM en cas d'échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF $\alpha$ , ce dernier doit être privilégié en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Les recommandations de l'EULAR<sup>2</sup>, indiquent également que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

### **Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de RINVOQ (upadacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

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**

▮ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante

▮ La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un traitement de fond à visée symptomatique.

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important à court terme. Néanmoins il persiste des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et thromboembolique.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire dans le rhumatisme psoriasique avec pour certains un recul d'utilisation de plus de 15 ans (cf. paragraphe 05 du présent avis).

▮ La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention compte tenu du recul dont on dispose avec ces médicaments en termes d'efficacité et de tolérance. Comme pour le tofacitinib, la place du RINVOQ (upadacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (cf. paragraphe 08 du présent avis).

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son caractère invalidant dans ses formes graves,
- du faible effectif de patients répondant de façon inadéquate aux traitements de fond antérieurs,
- du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF, les anti-interleukines, un anti-PDE4 et un autre anti-JAK mais de la persistance d'un besoin à disposer d'alternatives du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en raison de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo sur le pourcentage de répondeurs ACR20, sur la qualité de vie et sur l'activité de la maladie en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement ainsi que son efficacité structurale par rapport au placebo et sa non-infériorité par rapport à l'adalimumab en termes de pourcentage de répondeurs ACR20 en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement,

- du possible impact 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)

RINVOQ 15 mg (upadacitinib) n'est pas 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 15 mg (upadacitinib) comprimé à libération prolongée est important dans la nouvelle 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

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo en termes de répondeurs ACR20 à S12 (critère de jugement principal), de qualité de vie, de capacité fonctionnelle et d'obtention d'une activité minimale de la maladie (critères de jugement secondaires hiérarchisés) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF, soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) ainsi que chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (étude SELECT-PsA2),
- de la démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire par rapport au placebo uniquement en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (étude SELECT-PsA1),
- de la démonstration de la non-infériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab 40 mg (anti-TNF), en termes de taux de réponse ACR20 à S12, chez des patients naïfs de traitements biologiques soit en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) sans démonstration de la supériorité,
- l'absence de comparaison directe aux alternatives disponibles en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement alors que cette comparaison était possible,
- les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires,

la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

## 09.3 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg dans cette extension d'indication est représentée, selon son libellé d'indication, par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

Selon l'enquête épidémiologique (Epirhum)<sup>6</sup> réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le pourcentage de prévalence du RP dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC<sub>95%</sub> = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1er janvier 2020 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 52,6 millions de personnes), la population atteinte de RP en France peut être estimée à environ 99 900 patients.

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD, ainsi que sur le pourcentage de répondeurs à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'expert :

- 50 à 60 % des patients atteints de RP ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement par DMARD ;
- 15 à 20 % des patients présenteraient une réponse inadéquate au MTX.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 500 et 12 000 patients atteints de RP actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'une thérapie ciblée.

**Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de RINVOQ (upadacitinib) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.**

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

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

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.

### ► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux relatifs aux phases d'extension à long terme des études cliniques de phase III (SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2).

### ► Recommandations particulières

La Commission rappelle qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 6 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 19 mai 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)</b>	Oui : Association Française de la Lutte anti Rhumatismale (AFLAR)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 939 8 3)
<b>Demandeur</b>	ABBVIE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 16 décembre 2019 Extension d'indication : 22 janvier 2021 PGR européen
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou dermatologie. Médicament d'exception
<b>Code ATC</b>	L04AA44

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