

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****upadacitinib
RINVOQ 15 mg,
comprimé à libération prolongée
Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

- Spondyloarthrite axiale non radiographique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif commun de leur 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.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes

articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée et ils ne sont pas indiqués.

En 2^e ligne, les traitements ciblés comprenant les traitements biologiques (bDMARD) et ts(DMARD) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Les bDMARDs sont au nombre de 7 : 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab), 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab). Actuellement, l'upadacitinib est le seul tsDMARD ayant l'AMM en 2^{ème} ligne dans les SpAax-nr actives.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A ou un inhibiteur de JAK sont des alternatives jugées bénéfiques.

Place du médicament

La place de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique avec des signes objectifs d'inflammation ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 3^e ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL17A, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers après échec des AINS,
- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF et aux anti-IL17A,
- du caractère exploratoire des analyses menées dans le sous-groupe de patients ayant été préalablement traités par un bDMARD (faible effectif, IC95% incluant 0),
- des incertitudes en termes de tolérance à long terme des anti-JAK.

Ainsi, la Commission recommande que :

- en 2^e ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité.
- en 3^e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés.

Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thromboembolies veineuses. L'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA) active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.
SMR	Modéré
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du bénéfice clinique démontré versus placebo dans l'étude <i>Essai 2 SELECT-AXIS 2</i> en termes de pourcentage de répondeurs ASAS40 (critère de jugement principal) et sur la majorité des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie à la semaine 14, <p>mais,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, <p>la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).</p>
ISP	RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique avec des signes objectifs d'inflammation ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 3e ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL17A, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers après échec des AINS, - du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF et aux anti-IL17A, - du caractère exploratoire des analyses menées dans le sous-groupe de patients ayant été préalablement traités par un bDMARD (faible effectif, IC_{95%} incluant 0) <p>Ainsi, la Commission recommande que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en 2e ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité. - en 3e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés. <p>Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thrombo-</p>


embolies veineuses. L'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse.

Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) dans cette indication peut être estimée à environ 4 200 patients.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	21
7.4 Résumé & discussion	26
7.5 Programme d'études	28
8. Place dans la stratégie thérapeutique	28
9. Conclusions de la Commission	30
9.1 Service Médical Rendu	30
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	31
9.3 Population cible	31
10. Autres Recommandations de la Commission	32
11. Informations administratives et réglementaires	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de **RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée** dans son extension d'indication obtenue le 27 juillet 2022 dans l'indication « Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ».

Pour rappel, RINVOQ (upadacitinib) est un inhibiteur sélectif et réversible de Janus kinases (JAK) déjà indiqué et pris en charge dans la polyarthrite rhumatoïde, dans la spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique), dans le rhumatisme psoriasique et dans la dermatite atopique. Par ailleurs, RINVOQ a obtenu une AMM dans l'extension d'indication du traitement de la rectocolite hémorragique le 22 juillet 2022 (en cours d'évaluation par la HAS).

A noter qu'il s'agit du premier traitement par voie orale à avoir une AMM dans le traitement de la SpAax-nr.

2. 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

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.

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

– Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

– Spondylarthrite ankylosante (SA, spondyloarthrite axiale radiographique)

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

Dermatite atopique

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

Rectocolite hémorragique

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

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique

La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie. La SpA ax-nr peut évoluer vers une SA.

La SpAax est une maladie chronique potentiellement grave et handicapante, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques impactant les activités physiques, sociales et professionnelles des patients.

Selon les données d'une étude, la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans a été estimée à 0,3 %.¹⁷

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2022¹.

L'objectif commun de leur 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.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales.

Les traitements de fond sont classés en 4 catégories :

¹ Wendling D et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. Joint Bone Spine 2022; 89 (3).

- Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug).
- Les traitements de fond par biothérapie originale (bDMARD : biological DMARD).
- Les traitements de fond par biothérapie biosimilaire (bsDMARD : biosimilar DMARD).
- Les traitements de fond synthétiques dirigés sur une cible particulière (tsDMARD : targeted synthetic DMARD).

Les csDMARD (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée et ils ne sont pas indiqués.

En 2^{ème} ligne, les bDMARD et tsDMARD doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Les bDMARD sont au nombre de 7 : 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab), 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab). Actuellement, l'upadacitinib est le seul tsDMARD ayant l'AMM en 2^{ème} ligne dans les SpAax-nr actives.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A ou un inhibiteur de JAK sont des alternatives jugées bénéfiques.

Dans la SpAax-nr, en cas de maladie active malgré un traitement par AINS, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les anti-TNF et les IL17A. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF et aux anti-interleukines.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

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 la SpAax-nr active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé CRP et/ou des signes visibles à l'IRM en cas de réponse inadéquate aux AINS.

5.1 Médicaments

Les médicaments ayant l'AMM dans la prise en charge des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS sont les bDMARDs cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Comparateurs de l'upadacitinib dans la spondyloarthrite axiale non radiographique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti-TNFα						
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.	20/02/2013 (inscription)	Important	L'extension d'indication dans la forme non radiographique ne modifie pas l' ASMR II attribuée à HUMIRA dans la spondyloarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1.	Oui
			22/06/2016 (ré-inscription)		Sans objet.	
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondyloarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	09/07/2014 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondyloarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	Oui
			22/06/2016 (ré-inscription)		Sans objet	

ENBREL (éta-nercept) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.	17/06/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) et à CIMZIA (certolizumab pégol) dans la prise en charge des patients atteints de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.	Oui
			26/06/2019 (ré-inscription)		Sans objet.	
SIMPONI (golimumab) <i>MSD</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	22/06/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept).	Oui

Anti-IL 17A

COSENTYX (sécukinumab) <i>Novartis</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	16/09/2020	Modéré	ASMR V par rapport aux anti-TNF chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	Oui
TALTZ (ixekizumab) <i>Lilly France</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	16/09/2020	Modéré	ASMR V par rapport aux anti-TNF , chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que TALTZ (ixekizumab) et COSENTYX (sécukinumab) n'étaient pas disponible à la date de réalisation de l'étude de RINVOQ (upadacitinib) compte tenu d'un développement concomitant.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie peuvent être considérées dans les formes sévères.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité RINVOQ (upadacitinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint par rapport à celui de l'AMM européenne : « Adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation who have had an inadequate response or intolerance to TNF blocker therapy. Limitations of Use RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologic DMARDs, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. »

→ 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 Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	Non applicable
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de RINVOQ (upadacitinib) repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III (Essai 2 - SELECT-AXIS 2) de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle multicentrique, réalisée chez 314 patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (SpAax-nr), naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD) ou ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un bDMARD.

Le laboratoire a également déposé 4 méta-analyses en réseau, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'upadacitinib aux autres bDMARD et tsDMARD à la 12^e semaine de traitement chez des patients adultes atteints de SA active ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS

et naïfs de bDMARD. Néanmoins en raison du faible niveau de preuve et de l'absence de significativité, les résultats de ces méta-analyses ne seront pas décrits.

7.1 Efficacité

7.1.1 Essai 2 SELECT-AXIS 2

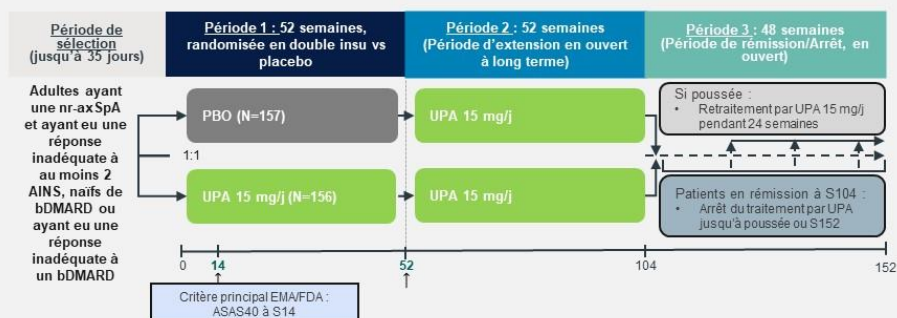
Référence	Essai 2 SELECT-AXIS 2 - A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of upadacitinib in adult subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04169373
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo, dans le traitement de la SpAax-nr active chez des patients naïfs de traitement antérieur par bDMARD ou ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un bDMARD, sur la réponse <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society40</i> (ASAS 40) à la semaine 14.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée sur le statut d'inflammation des articulations sacro-iliaques à l'IRM (active ou non) et de la valeur de la hsCRP (> ou < LSN ²) à la sélection ainsi que sur l'exposition antérieure à un bDMARD (oui/non).
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> – Dates de recrutement (1^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 26 novembre 2019 – 20 mai 2021 – Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26 août 2021 – Étude conduite dans 113 centres dans 23 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 2 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients ≥ 18 ans – Diagnostic clinique de SpAax-nr selon les critères de classification ASAS 2009 mais ne remplissant pas les critères de New York modifiés – Signes objectifs d'inflammation active lors de la sélection des patients : inflammation des articulations sacro-iliaques à l'IRM et/ou valeur de la hsCRP > LSN – SpAax-nr active à l'inclusion, objectivée par : <ul style="list-style-type: none"> • un score BASDAI³ total ≥ 4 ; • Et une douleur axiale ≥ 4 (évaluée par le patient sur une EVA [0 à 10]) – Patients ayant reçu au moins 2 AINS différents à la dose maximale recommandée pendant au moins 4 semaines avant la randomisation, et ayant eu une réponse inadéquate ou une absence de réponse à ces

² LSN : limite supérieure à la normale

³ **BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)** : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

Référence	Essai 2 SELECT-AXIS 2 - A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of upadacitinib in adult subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis.
	<p>traitements ou ayant arrêté ces traitements suite à une intolérance, une toxicité ou une contre-indication,</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réponse inadéquate (manque d'efficacité après 12 semaines de traitement minimum à la dose maximale tolérée) à un bDMARD (anti-TNFα ou anti-IL-17) ou intolérance/contre-indication (quelle que soit la durée de traitement) à un bDMARD. Traitement antérieur par un bDMARD dans la limite de 20 % à 35 % de l'ensemble des patients inclus. – Les patients recevant du méthotrexate (\leq 25 mg/semaine) ou de la sulfasalazine (\leq 3 g/jour) sous doses stables depuis au moins 3 mois étaient autorisés à continuer ces traitements, l'association de 2 csDMARD était autorisée, sauf l'association méthotrexate et léflunomide, – Les patients traités par corticoïde devaient recevoir une dose stable \leq 10 mg/j de prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation. – Les patients traités de façon régulière par AINS, tramadol, association de paracétamol/hydrocodone, et/ou antalgiques non opiacés (\leq 10 mg/j) devaient les recevoir à une dose stable depuis au moins 2 semaines avant la randomisation, – Les patients ayant reçu un anti-TNF étaient autorisés à entrer dans l'étude après une période de wash-out appropriée avant la randomisation
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Manifestations extra-articulaires (telles que psoriasis, uvéite ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) non stables cliniquement depuis au moins 30 jours avant l'inclusion – Antécédents d'arthrite inflammatoire d'étiologie différente de la nr-axSpA (y compris, mais non limitée à : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, connectivite mixte, lupus érythémateux disséminé, arthrite réactionnelle, sclérodermie, polymyosite, dermatomyosite), ou toute arthrite apparue avant l'âge de 17 ans – Fibromyalgie (symptomatique à l'inclusion) – Antécédents d'infection virale active, chronique ou récurrente, y compris VHB ou VHC, zona récurrent ou disséminé (même un seul épisode), herpès simplex disséminé (même un seul épisode) ou VIH, tuberculose, COVID-19 confirmé ou suspicion de COVID-19 – Antécédents de perforation gastro-intestinale (PGI) – Antécédents cardiovasculaires récents (AVC/IDM/stent coronarien) – Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénales (filtration glomérulaire) – Traitement antérieur par un anti-JAK – Traitement antérieur par csDMARD autre que ceux autorisés de manière concomitante – Les patients non répondeurs à la fois à un anti-TNFα et un anti-IL-17 n'étaient pas éligibles – Traitement par antalgiques opiacés

Schéma de l'étude

**Phase principale : semaine 0 à 104****– Semaine 0 à 52 (période 1) : Période de traitement en double aveugle, comparative versus placebo.**

A partir de la semaine 24, les patients non répondeurs ASAS20 lors de deux visites consécutives, pouvaient recevoir un traitement de « secours » défini comme :

1. Ajout ou modification des traitements de fond (sauf bDMARD) :
 - AINS, paracétamol, opioïdes faibles (tramadol ou association paracétamol/codéine ou paracétamol/hydrocodone) et/ou MTX, SSZ, HCQ, chloroquine, LEF, apremilast et/ou prednisone (≤ 10 mg/jour) (ou corticostéroïde oral équivalent) et/ou traitement corticoïde systémique ≤ 3 jours consécutifs (incluant injections intramusculaires et intraveineuses) (dose max. de 0,5 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent) ;
 - Les patients pouvaient continuer de recevoir l'upadacitinib si les traitements concomitants étaient utilisés conformément au protocole.
2. Modification du traitement avec initiation d'un bDMARD :
 - Anti-TNF α ou anti-IL17 ;
 - Le traitement étudié devait être interrompu définitivement avant l'initiation du bDMARD.

– Semaine 52 à 104 (période 2) : période de traitement en ouvert par upadacitinib jusqu'à la semaine 104, pour tous les patients.

A partir de la semaine 64, le traitement était interrompu définitivement pour les patients non répondeurs ASAS 20 lors de deux visites consécutives, sauf en cas d'étiologie alternative pouvant influencer les domaines de l'ASAS 20 (telle qu'un traumatisme, une blessure ou une infection affectant la capacité du patient à répondre aux auto-questionnaires d'évaluation) documentée par l'investigateur.

Phase d'extension de rémission/arrêt : semaine 104 à 152

À partir de la semaine 104, le traitement par upadacitinib était arrêté pour les patients en rémission (définie par un ASDAS (CRP) $< 1,3$ à S104 et $< 2,1$ à S88).

Référence	Essai 2 SELECT-AXIS 2 - A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of upadacitinib in adult subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis.
	En cas de poussée (définie par un ASDAS (CRP) > 2,1 à deux visites consécutives espacées d'au moins 2 semaines ou un ASDAS (CRP) > 3,5 à une visite), les patients étaient retraités par upadacitinib en phase ouverte pendant 24 semaines.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe upadacitinib (n=156) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Upadacitinib 15 mg par voie orale, une fois par jour <p>Groupe placebo (n=157) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo 15 mg par voie orale, une fois par jour <p>Traitements concomitants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – csDMARD concomitants autorisés à dose stable (depuis au moins 4 semaines) : <ul style="list-style-type: none"> • méthotrexate (≤ 25 mg/semaine), sulfasalazine (≤ 3 g/jour), hydroxychloroquine (≤ 400 mg/jour), léflunomide (≤ 20 mg/jour) ou apremilast (≤ 60 mg/jour) ; • Association de 2 csDMARD autorisée, sauf l'association méthotrexate + léflunomide – Traitement par corticoïdes oraux ou inhalés à dose stable (≤10 mg/j) depuis au moins 14 jours avant l'inclusion autorisé – Traitement par AINS, tramadol, association paracétamol/codéine ou paracétamol/hydrocodone, et/ou antalgiques non opiacés à dose stable (≤10 mg/jour) pendant au moins 14 jours avant l'inclusion autorisé
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40⁴ à la semaine 14 (population ITTm)
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement hiérarchisés : <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score ASDAS(CRP)⁵

⁴ ASAS40 (Assessment in Spondyloarthritis International Society) : La réponse ASAS40 est définie comme une amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (sur 10) sur le 4eme domaine restant. Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- activité de la maladie, évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active)), - douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),

- état fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible)),

- l'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10 avec, 0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale). (Sieper et al. 2009)

⁵ ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) : Score composite évaluant l'activité de l'SpAax sur la douleur rachidienne (question 2 du BASDAI cotée de 0 à 10), l'évaluation globale de la maladie par le patient (question 1 du ASAS cotée de 0 à 10), la douleur/gonflement des articulations périphériques (question 3 du BASDAI cotée de 0 à 10), la durée des raideurs matinales (question 6 du BASDAI cotée de 0 à 10) et la CRP (mg/L). Seuils d'activité définis : Score < 1,3 : maladie inactive (rémission), ≥ 1,3 : maladie à faible activité, ≥ 2,1 : maladie active, ≥ 3,5 : maladie très active. Changement cliniquement pertinent : variation ≥ 1,1 unités du score ASDAS. Changement majeur : variation ≥ 2,0 unités. Poussée si score ≥ 2,1 lors de 2 visites consécutives ou ≥ 3,5 lors d'une visite.

Référence	Essai 2 SELECT-AXIS 2 - A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of upadacitinib in adult subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis.
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Variation du score SPARCC-IRM sacro-iliaques⁶ 3. Taux de répondeurs BASDAI 50⁷ 4. Taux de répondeurs ASDAS(CRP) maladie inactive (< 1,3) 5. Variation du score total de douleur rachidienne évaluée par le patient⁸ 6. Variation du score de douleur rachidienne nocturne évaluée par le patient⁹ 7. Taux de répondeurs ASDAS(CRP) faible activité de la maladie (< 2,1) 8. Taux de répondeurs ASAS rémission partielle (ASAS-RP)¹⁰ 9. Variation du score BASFI¹¹ 10. Variation du score ASQoL¹² 11. Variation du score ASAS-HI¹³ 12. Taux de répondeurs ASAS 20¹⁴ 13. Variation du score BASMIlin¹⁵ 14. Variation du score MASES¹⁶ 15. Taux de répondeurs ASAS 40 à S52
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 25 % entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 17 % et celle dans le groupe traité de 42 %, avec une puissance de 90 % et

⁶ SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) - IRM sacro-iliaques : Echelles d'interprétation de l'IRM permettant de classer l'inflammation et les atteintes structurales dans la SpAax. Plus les scores sont élevés, plus l'inflammation est importante. Pour le rachis : score sur la présence et l'importance de l'œdème dans chacune des 23 unités disco-vertébrales (DVU) de la colonne vertébrale. L'atteinte de chaque DVU est cotée de 0 à 6 avec un score total maximum de 108.

⁷ BASDAI 50 (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

⁸ Score de douleur rachidienne globale, évaluée par le patient : Douleur rachidienne, évaluée par le patient, par le score de douleur totale (EVA de 0 [= pas de douleur] à 10 [= douleur la plus sévère]).

⁹ Score de douleur rachidienne nocturne, évaluée par le patient : Douleur rachidienne, évaluée par le patient, par le score de douleur nocturne (EVA de 0 [= pas de douleur] à 10 [= douleur la plus sévère]).

¹⁰ ASAS RP : Défini par un score absolu ≤ 2 unités dans chacun des 4 domaines de l'ASAS 40.

¹¹ BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) : Score d'auto-évaluation par le patient évaluant le handicap dans la vie quotidienne (ex. s'habiller, se pencher, atteindre, tourner et monter des marches). Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100. La variation minimale cliniquement pertinente est de 1 unité.

¹² ASQoL (*Axial spondylarthritis Quality of Life score*) : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des axSpA, par le patient, basé sur 18 items dichotomiques (oui/non) liés à l'impact de la douleur sur son sommeil, son humeur, sa motivation, ses activités quotidiennes, son indépendance, ses relations et sa vie sociale. Chaque item est noté : oui (1) ou non (0). L'ASQoL est calculé par la somme des 18 items et varie de 0 (bonne qualité de vie) à 18 (très mauvaise qualité de vie).

¹³ ASAS HI (*Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index*) : Questionnaire d'auto-évaluation par le patient de la santé, du fonctionnement, du handicap des patients atteints d'axSpA à travers 17 items à réponse binaire (1 = je suis d'accord, 0 = je ne suis pas d'accord). Le score ASAS-HI est l'addition de chaque item avec 0 = meilleur état global et 17 = mauvaise santé. Seuils cliniquement pertinents de l'état de santé : bon $\leq 5 <$ modéré $< 12 \leq$ médiocre.

¹⁴ ASAS 20 : La réponse ASAS 20 est définie comme une amélioration ≥ 20 % et ≥ 1 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation sur le 4ème domaine restant (où la détérioration est définie comme une aggravation de ≥ 20 % et une aggravation nette de ≥ 1 unité [sur une échelle de 0 à 10]).

¹⁵ BASMIlin (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index linéaire*) : Score évaluant la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques : rotation cervicale, distance tragus-mur, flexion latérale du rachis, test de Schober modifié (flexion lombaire), distance intermalléolaire. Il varie de 0-10, plus le score est élevé plus le patient a une limitation de ses mouvements à cause de l'axSpA.

¹⁶ MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) : Score évaluant la présence ou l'absence d'enthésite sur 13 sites différents. Il varie de 0 à 13.

Référence	Essai 2 SELECT-AXIS 2 - A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of upadacitinib in adult subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis.
	<p>un risque alpha de 0,05, le nombre de patients nécessaires a été évalué à 304.</p> <p>Cet échantillon permettait également :</p> <ul style="list-style-type: none"> – L’analyse du taux de répondeurs ASAS 20 à S14 avec une puissance de 90%, et des taux de répondeurs estimés à 59 % et 36 % pour l’upadacitinib et le placebo, respectivement. – L’analyse de plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés (ASDAS(CRP), SPARCC-IRM, BASDAI 50, ASDAS-ID, score total de douleur rachidienne, douleur rachidienne nocturne, ASDAS-LDA, ASAS-RP et ASAS40 à S52) avec une puissance de 80 %.
Méthode d’analyse des résultats	<p>Populations d’analyses</p> <p>Population ITTm (intention de traiter modifiée) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (utilisée pour les analyses d’efficacité)</p> <p>Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement (utilisée pour l’analyse de la tolérance).</p> <p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées sur la population ITTm au moyen du test de Cochran-Mantel Haenszel pour les variables binaires et à l’aide d’analyse de modèles mixtes à mesures répétées (MMRM) ou d’une méthode d’analyse de covariance (ANCOVA) pour les variables continues.</p> <p>Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées, notamment en fonction des facteurs de stratification (le statut à l’IRM et la valeur de la hsCRP).</p> <p>Méthode d’imputation des données manquantes</p> <p>La méthode d’imputation des non-répondeurs en association avec une imputation multiple (NRI-MI) a été utilisée pour les données manquantes et les événements intercurrents :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les patients ayant arrêté prématurément le traitement ou pris un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs. – Les données manquantes dues à la COVID-19 ou aux restrictions d’accès ont été traitées par imputation multiple. – Toutes les autres données manquantes ont été répertoriées comme non-réponse. <p>Gestion de la multiplicité</p> <p>L’analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha de 0,05. En raison de la multiplicité des tests, une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité</p>

Référence	Essai 2 SELECT-AXIS 2 - A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of upadacitinib in adult subjects with non-radiographic axial spondyloarthritis.
	<p>statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants étaient considérés comme exploratoires. (Cf séquence hiérarchique ci-dessus).</p> <p>Principaux amendements au protocole</p> <p>29 décembre 2020 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Modification de la date d'évaluation du critère de jugement principal pour la FDA de ASAS 40 à S52 à ASAS 40 à S14 – Changement de l'ordre de la séquence hiérarchique pour les critères BASMIIin et MASES afin que la séquence hiérarchique soit cohérente avec la puissance statistique estimée et la probabilité de succès de ces deux critères de jugement et ajout de l'ASAS 40 à S52 en fin de séquence hiérarchique <p>12 juillet 2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ajout de la période d'extension en ouvert de rémission/arrêt – Changement de l'ordre de la séquence hiérarchique pour les critères ASAS20 et BASFI afin que la séquence hiérarchique soit cohérente avec la puissance statistique estimée sur la base des données de la littérature et de la pertinence clinique

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 314 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITTm) :

- 157 patients dans le groupe placebo 15 mg,
- 156 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg.

Parmi ces 314 patients, 145 patients (92,9 %) du groupe upadacitinib et 150 patients (95,5 %) du groupe placebo ont complété l'étude jusqu'à S14 (critère de jugement principal). Au cours des 14 premières semaines, 18 patients ont arrêté le traitement soit 11 patients (7,1 %) dans le groupe upadacitinib et 7 (4,5 %) patients dans le groupe placebo.

Les principales raisons d'arrêt du traitement au cours des 14 premières semaines de traitement ont été la survenue d'EI dans le groupe upadacitinib (n = 4, 2,6 %) et un manque d'efficacité dans le groupe placebo (n= 3, 1,9 %).

A la date du gel de la base de données (26 août 2021), seuls 29 patients (18,6 %) du groupe upadacitinib et 31 (19,7 %) patients du groupe placebo avaient complété la période en double aveugle jusqu'à la semaine 52 (période 1).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 42,1 ans, il s'agissait majoritairement de femmes (58,5 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 59,2 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis $4,4 \pm 5,7$ ans en moyenne. Au total, 58,5 % avaient une CRP supérieure à 5 mg/l (> limite normale).

A l'inclusion, 33 patients (10,5 %) recevaient du méthotrexate, 55 (17,6 %) de la sulfasalazine et 36 (11,5 %) des corticoïdes systémiques. A noter que seuls 87 patients (27,8 %) avaient un antécédent de traitement par un anti-TNF (44 dans le groupe upadacitinib et 43 dans le groupe placebo).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ESSAI 2 SELECT AXIS 2

	Groupe placebo (N = 157)	Groupe upada- citinib (N =156)	Total (N = 313)
Caractéristiques démographiques			
Age, ans ; moyenne (ET)	42,5 (12,44)	41,6 (12,00)	42,1 (12,21)
Femme, n (%)	94 (59,9)	89 (57,1)	183 (58,5)
IMC, kg/m ² ; Moyenne (ET)	27,7 (5,23)	28,2 (6,39)	28,0 (5,83)
Caractéristiques de la maladie			
Ancienneté moyenne du diagnostic, années ; Moyenne (ET)	4,4 (5,83)	4,5 (5,54)	4,4 (5,68)
Statut HLA-B27 positif, n (%)	93 (59,6)	90 (58,8)	183 (59,2)
Score NSAID ; Moyenne (ET)	58,0 (47,20)	63,8 (48,16)	60,9 (47,70)
Score BASDAI ; Moyenne (ET)	6,91 (1,215)	6,82 (1,295)	6,86 (1,255)
ASDAS (CRP) ; Moyenne (ET)	3,65 (0,644)	3,61 (0,674)	3,63 (0,658)
hsCRP (mg/L) ; Moyenne (ET)	10,52 (13,52)	13,61 (24,79)	12,06 (19,98)
> 5 mg/l, n (%)	84 (53,5)	99 (63,5)	183 (58,5)
Score BASFI (0-10) ; Moyenne (ET)	5,99 (2,14)	5,89 (2,08)	5,94 (2,11)
Traitements antérieurs, n (%)			
bDMARD	54 (34,4)	49 (31,4)	103 (32,9)
csDMARD	81 (51,6)	70 (44,9)	151 (48,2)
Corticoïdes oraux	39 (24,8)	33 (21,2)	72 (23,0)
Traitements concomitants, n (%)			
Sulfasalazine	28 (17,8)	27 (17,3)	55 (17,6)
Methotrexate	20 (12,7)	13 (8,3)	33 (10,5)
Leflunomide	2 (1,3)	4 (2,6)	6 (1,9)

➔ **Critères de jugement principal : pourcentage de répondeurs ASAS 40 à la semaine 14 (population ITTm)**

L'upadacitinib a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 40 à la semaine 14 : 44,9 % versus 22,5 %, soit une différence de 22,2 % (IC_{95%} [12,1 ; 32,3], p < 0,0001).

Des analyses en sous-groupes prévues au protocole ont été réalisées en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion et des résultats cohérents ont été observés pour ces analyses à l'exception du sous-groupe « ancienneté du diagnostic ≥ 10 ans ».

A titre informatif, le pourcentage de répondeurs ASAS 40 à la semaine 14 selon l'exposition ou non à un traitement antérieur par bDMARD a été :

- Chez les patients naïfs de bDMARD : 21,8 % dans le groupe placebo versus 50,5 % dans le groupe upadacitinib, soit une différence de 28,7 % ; IC_{95%} [16,4 ; 40,7], et,

- Chez les patients préalablement traités par bDMARD : 24,1 % dans le groupe placebo et 32,7 % dans le groupe upadacitinib soit une différence de 8,6 % ; IC_{95%} [-8,4 ; 25,7].

→ Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses

A la semaine 14, l'upadacitinib a été supérieur au placebo sur les 12 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, néanmoins aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le 13^e critère de jugement secondaire hiérarchisé (différence du score BASMI par rapport à l'inclusion) entre les 2 groupes. En conséquence, conformément au protocole, il ne pouvait être procédé à l'analyse des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés, ils ne seront pas présentés.

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 14 (population ITTm)

Critère de jugement	Placebo (N=156)	Upadacitinib 15 mg (N=157)
Critère n°1 : Variation du score ASDAS(CRP) par rapport à l'inclusion		
Patients évaluables, n	156	154
Moyenne [IC95%]	-0,71 [-0,85 ; -0,56]	-1,36 [-1,50 ; -1,21]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-0,65 [-0,85 ; -0,45] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Variation du score SPARCC-IRM sacro-iliaques par rapport à l'inclusion		
Patients évaluables, n	148	140
Moyenne [IC95%]	0,57 [-0,17 ; 1,30]	-2,49 [-3,22 ; -1,77]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-3,06 [-4,08 ; -2,04] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : Pourcentage de répondeurs BASDAI 50		
Patients évaluables, n	157	156
% répondeurs, [IC95%]	22,1 [15,5 ; 28,6]	42,3 [34,6 ; 50,1]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	20,1 [10,1 ; 30,1] ; p < 0,0001	
Critère n°4 : Pourcentage de répondeurs ASDAS(CRP) maladie inactive (< 1,3)		
Patients évaluables, n	157	156
% répondeurs, [IC95%]	5,2 [1,7 ; 8,7]	14,1 [8,6 ; 19,6]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	8,8 [2,5 ; 15,2] ; p=0,0063	
Critère n°5 : Variation de la douleur rachidienne globale évaluée par le patient par rapport à l'inclusion		
Patients évaluables, n	156	154
% répondeurs [IC95%]	-2,00 [-2,35 ; -1,65]	-2,91 [-3,27 ; -2,56]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-0,92 [-1,42 ; -0,41] ; p=0,0004	
Critère n°6 : Variation de la douleur rachidienne nocturne évaluée par le patient par rapport à l'inclusion		
Patients évaluables, n	154	151
Moyenne [IC95%]	-1,84 [-2,23 ; -1,44]	-2,96 [-3,36 ; -2,56]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,12 [-1,68 ; -0,55] ; p < 0,0001	
Critère n°7 : Pourcentage de répondeurs ASDAS(CRP) faible activité de la maladie (< 2,1)		
Patients évaluables, n	157	156

Moyenne [IC95%]	18,3 [12,2 ; 24,4]	42,3 [34,6 ; 50,1]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	23,8 [14,2 ; 33,4] ; p < 0,0001	
Critère n°8 : Pourcentage de réponders ASAS-RP		
Patients évaluable, n	157	156
% réponders, [IC95%]	7,6 [3,5 ; 11,8]	18,6 [12,5 ; 24,7]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	10,9 [3,6 ; 18,3] ; p=0,0035	
Critère n°9 : Variation du score BASFI par rapport à l'inclusion		
Patients évaluable, n	156	154
Moyenne [IC95%]	-1,47 [-1,79 ; -1,15]	-2,61 [-2,94 ; -2,29]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,14 [-1,60 ; -0,68] ; p < 0,0001	
Critère n°10 : Variation du score ASQoL par rapport à l'inclusion		
Patients évaluable, n	154	151
Moyenne [IC95%]	-3,15 [-3,87 ; -2,43]	-5,38 [-6,11 ; -4,65]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-2,23 [-3,26 ; -1,21] ; p < 0,0001	
Critère n°11 : Variation du score ASAS-HI par rapport à l'inclusion		
Patients évaluable, n	154	150
Moyenne [IC95%]	-1,48 [-2,02 ; -0,93]	-3,26 [-3,81 ; -2,70]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-1,78 [-2,56 ; -1,00] ; p < 0,0001	
Critère n°12 : Pourcentage de réponders ASAS 20		
Patients évaluable, n	157	156
Moyenne [IC95%]	43,8 [36,0 ; 51,5]	66,7 [59,3 ; 74,1]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	22,8 [12,2 ; 33,4] ; p < 0,0001	
Critère n°13 : Variation du score BASMIlin par rapport à l'inclusion		
Patients évaluable, n	148	144
Moyenne [IC95%]	-0,19 [-0,29 ; -0,08]	-0,29 [-0,40 ; -0,18]
Différence vs PBO [IC95%] ; p	-0,10 [-0,25 ; 0,05] ; p=0,1781	

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par RINVOQ (upadacitinib) a été évaluée dans l'étude ESSAI 2 SELECT-AXIS 2 parmi les critères de jugement secondaires hiérarchisés à l'aide de 4 auto-questionnaires (voir Tableau 3) :

- 2 auto-questionnaires évaluant la douleur rachidienne globale et la douleur rachidienne nocturne
- 2 auto-questionnaires spécifiques de la SpAax (ASQoL et ASAS-HI)

Les résultats sur ces 4 critères ont été statistiquement significatifs.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques (Etude 2 SELECT-AXIS2)

Les données disponibles concernent la période de double aveugle (période 1 – 14 et 52 semaines). La population de tolérance correspondait aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement

durant l'étude : n = 157 dans le groupe placebo et n = 156 dans le groupe upadacitinib (population ITTm).

A la date du gel de la base de données (26 août 2021), seuls 29 patients (18,6 %) du groupe upadacitinib et 31 (19,7 %) patients du groupe placebo avaient complété la période en double aveugle jusqu'à la semaine 52 (période 1). Au total, 187 patients ont reçu au moins une dose d'upadacitinib et la durée moyenne d'exposition était de 227,8 jours.

→ Evénements indésirables (EI)

Au cours des 14 premières semaines, des EI sont survenus chez 48,1 % (n = 75/156) des patients du groupe upadacitinib et chez 45,9 % (n = 72/157) des patients du groupe placebo.

Les EI indésirables les plus fréquents survenus pendant les 14 premières semaines de l'étude et pendant toute la période 1 de l'étude (52 semaines) sont présentés dans les tableaux 4 et 5 ci-dessous.

Parmi les EI qui ont été rapportés au cours des 14 premières semaines d'étude en double aveugle, les céphalées, le COVID-19, les rhinopharyngites et les nausées ont été les plus fréquents dans le groupe upadacitinib.

Tableau 4 : Evénements indésirables les plus fréquents sur les 14 premières semaines de traitement (essai 2 SELECT-AXIS 2, population de tolérance)

N (%)	Placebo (N=157)	Upadacitinib 15 mg (N=156)
Céphalées	4 (2,5)	9 (5,8)
COVID-19	9 (5,7)	6 (3,8)
Rhinopharyngite	7 (4,5)	5 (3,2)
Nausées	3 (1,9)	5 (3,2)
Douleurs abdominales	1 (0,6)	4 (2,6)
Diarrhée	3 (1,9)	4 (2,6)
Neutropénie	0	4 (2,6)
Herpès buccal	5 (3,2)	3 (1,9)
Douleurs abdominales hautes	4 (2,5)	1 (0,6)
Douleurs des extrémités	4 (2,5)	1 (0,6)
Infections des voies aériennes supérieures	4 (2,5)	0

Durant les 52 semaines de traitement en double aveugle, les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 E/100 PA) dans le groupe upadacitinib ont été les : céphalées, infections à COVID-19, neutropénies, rhinopharyngites et nausées et dans le groupe placebo : infections à COVID-19, herpès buccal, axSpA, rhinopharyngites et infections des voies aériennes supérieures.

Tableau 5 : Evénements indésirables les plus fréquents sur les 52 semaines de traitement en double aveugle (essai 2 SELECT-AXIS 2, population de tolérance)

n (E/100 PA)	Période 1 (S52)	
	Placebo (N=157) (111,4 PA)	Upadacitinib 15 mg (N=156) (106,2 PA)
Céphalées	5 (4,5)	18 (17,0)
COVID-19	18 (16,2)	10 (9,4)
Neutropénie	1 (0,9)	8 (7,5)
Rhinopharyngite	7 (6,3)	6 (5,7)
Nausées	4 (3,6)	6 (5,7)
Herpès buccal	8 (7,2)	5 (4,7)
axSpA	8 (7,2)	3 (2,8)
Infections des voies aériennes supérieures	7 (6,3)	3 (2,8)

→ Evénements indésirables graves (EIG) et décès

Durant les 14 premières semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 2,6 % (n= 4/156) dans le groupe le upadacitinib et de 1,3 % (2/157) dans le groupe placebo.

Dans le groupe upadacitinib, les EIG ont été : une pneumonie à COVID-19, une pyélonéphrite, une fracture du pied et une arthrose. Dans le groupe placebo, les EIG ont été : une pancréatite et une fièvre hémorragique avec un syndrome rénal.

Durant les 52 premières semaines de traitement, l'incidence d'EIG a été de 5,7 événements /100 Patients-années (PA) dans le groupe upadacitinib et de 5,4 E/100 PA dans le groupe placebo. Après la semaine 14, deux EIG ont été rapportés dans le groupe upadacitinib (polypes nasaux et lithiase urétérale) et 4 dans le groupe placebo (lésion du ménisque, fracture du fémur, cataracte et pancréatite aiguë).

Aucun décès n'est survenu au cours de la période en double aveugle.

→ Arrêts et interruptions de traitements

Durant les 14 premières semaines de traitement, 4 patients (2,6 %) dans le groupe upadacitinib et 2 patients (1,3 %) ont rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Dans le groupe upadacitinib, les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été des nausées et douleurs abdominales légères chez 1 patient, une SpAax d'intensité modérée chez 2 patients, une éruption cutanée sévère, des céphalées modérées et des tremblements d'intensité faible chez 1 patient.

Dans le groupe placebo des vomissements d'intensité faible chez 1 patient et une SpAax d'intensité modérée chez 1 patient ont entraîné l'arrêt du traitement.

Durant les 52 premières semaines de traitement, 9 (8,5%) patients dans le groupe upadacitinib et 4 (3,6%) patients dans le groupe placebo ont eu des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Après la semaine 14, deux EI dans le groupe upadacitinib (polypes nasaux et malaise) ont entraîné l'arrêt du traitement.

→ Événements d'intérêt particulier (à la semaine 14)

- **Neutropénie** : des neutropénies ont été rapportées chez 3,2 % patients (n=5/156) du groupe upadacitinib et chez aucun patient du groupe placebo.
- **Infections graves** : des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % patients (n=2/156) du groupe upadacitinib et chez 0,6 % patient (n=1/157) du groupe placebo.
- **Anémie** : une anémie a été rapportée chez 0,6 % patient (n=1/156) du groupe upadacitinib et chez aucun patient du groupe placebo.
- **Troubles hépatiques** : des troubles hépatiques ont été rapportés chez 2,6 % patients (n=4/156) du groupe upadacitinib et chez 3,2 % patients (n=5/157) du groupe placebo.
- **Herpès zoster** : des zonas ont été rapportés chez 1,3 % patients (n=2/156) du groupe upadacitinib et chez 0,6 % patient (n=1/157) du groupe placebo.

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

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 5.2 – juillet 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose- Zona
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Cancer- Événement indésirable cardiaque majeur (EICM)- Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)- Perforation gastro-intestinale- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse- Malformation fœtale après une exposition in utero
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus- 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- Tolérance à long terme chez les adolescents atteints de dermatite atopique

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR n°5 couvrant la période du 16 août 2021 – 15 février 2022.

Au cours de cette période, un nouveau signal concernant les tumeurs à l'exclusion des cancers de la peau non-mélanome a été évalué puis clos le 25 janvier 2022.

Ce signal a été ouvert par le laboratoire le 3 octobre 2021 suite à la revue des données de tolérance dans la RCH qui soulevait des taux augmentés de cancers de la peau hors mélanome chez les patients recevant l'upadacitinib 30 mg comparé à ceux recevant l'upadacitinib 15 mg. Après l'analyse des cas, ce signal a été clos le 25 janvier 2022 concluant à la recommandation d'actualiser le PGR.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients dans au moins une des indications avec le taux le plus élevé parmi les indications présentées) avec l'upadacitinib 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,5 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (8,6 %), l'augmentation de l'alanine

transaminase (4,3 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %), la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %), l'augmentation de l'aspartate transaminase (2,2 %) et l'hypercholestérolémie (2,2 %).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo pour la dermatite atopique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patients) avec l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (25,4 %), l'acné (15,1 %), l'herpès (8,4 %), les céphalées (6,3 %), l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) (5,5 %), la toux (3,2 %), la folliculite (3,2 %), les douleurs abdominales (2,9 %), les nausées (2,7 %), la neutropénie (2,3 %), la pyrexie (2,1 %) et la grippe (2,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections graves (voir rubrique 4.4 du RCP). Le profil de tolérance de l'upadacitinib lors d'un traitement à long terme a été généralement similaire au profil de tolérance de la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo dans la rectocolite hémorragique en traitement d'induction et d'entretien, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 3 % des patients) avec l'upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg ont été les infections des voies respiratoires supérieures (19,9 %), l'augmentation de la CPK dans le sang (7,6 %), l'acné (6,3 %), la neutropénie (6,0 %), le rash (5,2 %), le zona (4,4 %), l'hypercholestérolémie (4,0 %), la folliculite (3,6 %), l'herpès (3,2 %) et la grippe (3,2 %).

[...]

Spondyloarthritis axiale

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de spondyloarthritis axiale active traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

[...] »

Pour plus d'information concernant la description des effets indésirables sélectionnés, se référer à la rubrique 4.8 du RCP.

7.3.5 Autres informations

Risques sérieux d'effets indésirables (cardiovasculaires, cancer, thrombo-embolie veineuse, surmortalité chez certains patients)

Suite aux résultats de tolérance des études de surveillance ORAL post-commercialisation du tofacitinib et de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 pour le baricitinib, une réévaluation des anti-JAK dont RINVOQ (upadacitinib) par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC^[1] - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a été faite à la demande de l'EMA.

Le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires (octobre 2022) :

- la réévaluation « a confirmé que XELJANZ augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha » ;
- le PRAC conclut que « ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », dont la spondylarthrite axiale. Il recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes

^[1] Il s'agit d'une demande de réévaluation faite par la Commission Européenne (CE dans le cadre d'une procédure d'arbitrage d'Article 20 initiée en date du 11/02/2022. Communiqué de presse de l'EMA du 28/10/2022.

cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer.

- Il suggère d'utiliser les inhibiteurs de JAK « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses et que « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »

A noter qu'une revue des mêmes risques a conduit la Food and Drug Administration (FDA) à restreindre en 2021 les indications de XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib).

7.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de RINVOQ (upadacitinib) dans son extension d'indication dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation (taux élevé de CRP et/ou signes visibles à l'IRM) chez des patients adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), repose principalement sur les résultats d'une étude clinique de phase III (Essai 2 - SELECT-AXIS 2) de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique. Dans cette étude 314 patients atteints de spondyloarthrite axiale active non radiographique (SpAax-nr), naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD) ou ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un bDMARD ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir par voie orale l'upadacitinib 15 mg (n=156) ou le placebo (n=157).

La posologie utilisée de 15 mg/jour de RINVOQ (upadacitinib) est conforme à celle de l'AMM.

A la date du gel de la base de données (26 août 2021), seuls 29 patients (18,6 %) du groupe upadacitinib et 31 (19,7 %) patients du groupe placebo avaient complété la période en double aveugle jusqu'à la semaine 52 (période 1). La fin de l'étude, comprenant également une période d'extension ouverte de 52 semaines, est prévue en juillet 2025.

Les patients étaient âgés en moyenne de 42,1 ans, il s'agissait majoritairement de femmes (58,5 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 59,2 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis 4,4 ans en moyenne (\pm 5,68 ans). Concernant les signes objectifs d'inflammation, 58,5 % des patients avaient une CRP > 5 mg/L et 43,5 % avaient des signes d'inflammations visibles à l'IRM. Des traitements concomitants à dose stable par AINS, antalgiques, corticoïdes, traitements de fond non biologiques (sulfasalazine et/ou méthotrexate ou autre), ont été autorisés sous certaines conditions. Environ un tiers des patients (32,9 %) avaient précédemment été traités par un bDMARD.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

RINVOQ (upadacitinib) a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 40 à la semaine 14 (critère de jugement principal) : 44,9 % versus 22,5 %, soit une différence de 22,2 % (IC_{95%} [12,1 ; 32,3], $p < 0,0001$), mais inférieure à l'hypothèse d'évaluation prédéfinie (au moins 25%).

A la semaine 14, RINVOQ (upadacitinib) a aussi été supérieur au placebo sur les 12 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, comprenant :

- les pourcentages de répondeurs BASDAI 50, ASDAS(CRP) < 1,3, ASDAS(CRP) < 2,1, ASAS-RP, ASAS 20,
- les variations des scores ASDAS(CRP), SPARCC-IRM (sacro-iliaques), BASFI à la semaine 14 par rapport à l'inclusion

Néanmoins aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le 13^e critère de jugement secondaire hiérarchisé (différence du score BASMI par rapport à l'inclusion) entre les 2 groupes.

En conséquence, conformément au protocole, il ne pouvait être procédé à l'analyse des autres critères de jugement secondaires hiérarchisés, les résultats sur ces critères (variation du score BASMI_{lin} et du score MASES par rapport à l'inclusion) sont exploratoires uniquement.

La qualité de vie faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés. La supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo a été démontrée sur les scores douleurs rachidiennes globales et nocturnes (auto-questionnaires EVA 0-10) et sur les scores ASAS-HI et ASQoL sans toutefois d'hypothèses et d'objectifs prédéfinis au protocole sur les différences minimales cliniquement pertinentes attendues.

→ Tolérance

Les données de tolérance ont rapporté des pourcentages d'événements indésirables (EI) (48,1 % vs 45,9 %), d'EI jugés liés au traitement (18,6 % vs 19,1 %), d'EIG (2,6 % vs 1,3 %), et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (2,6 % vs 1,3 %) comparables entre le groupe upadacitinib et placebo dans l'étude Essai 2 - SELECT-AXIS 2 pendant les 14 premières semaines de traitement.

Parmi les EI les plus fréquents chez les patients traités par upadacitinib, il est principalement noté des infections (rhinopharyngite, infection respiratoire haute, infection urinaire), une altération de l'état général (nausées, céphalées), des neutropénies, des douleurs abdominales ainsi que de la diarrhée. Parmi les EIG, aucun n'est apparu plus d'une fois au cours de l'étude. Enfin, aucun patient n'a eu un EI ayant entraîné le décès.

Le profil de tolérance de l'upadacitinib dans la spondyloarthrite axiale non radiographique est concordant avec celui observé dans la spondylarthrite ankylosante sans nouveau signal de tolérance, ils sont tous décrits dans le RCP. Les données à long terme sont toutefois limitées car seulement 114/187 patients ont été exposés aux traitements pendant plus de 6 mois, et 35 patients pendant plus de 12 mois.

→ Discussion

Au total, compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité statistiquement significative et cliniquement pertinente, mais modeste, de l'upadacitinib versus placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs ASAS 40 à la semaine 14 chez 314 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS ;
- de la démonstration de cette supériorité par rapport au placebo, sur la majorité des critères de jugement secondaires hiérarchisés, évaluant l'activité de la maladie et les aspects cliniques et fonctionnels ;
- de l'impact démontré de l'upadacitinib par rapport au placebo en termes de qualité de vie sur plusieurs critères : douleur rachidienne globale, la douleur rachidienne nocturne et 2 auto-questionnaires spécifiques de la SpAax (ASQoL et ASAS-HI) ;
- de son administration par voie orale permettant une meilleure commodité d'emploi par rapport aux thérapies ciblées disponibles (anti-TNF et anti-IL17A) s'administrant par voie injectable ;

et des limites suivantes :

- l'absence de donnée comparative versus des comparateurs actifs cliniquement pertinents, alors que cette comparaison était réalisable pour les anti-TNF ;

- Le faible nombre de patients ayant préalablement reçu des anti-TNF (33 %) et l'absence d'analyse robuste spécifique dans ce sous-groupe, ne permettant pas d'apprécier l'efficacité de l'upadacitinib dans cette population limitant l'extrapolation des résultats à la pratique clinique ;
- de l'absence de supériorité de RINVOQ (upadacitinib) par rapport au placebo sur la mobilité rachidienne (score BASMI_{lin}) ;
- le caractère exploratoire des résultats d'efficacité à 52 semaines portant sur un faible nombre de patients (environ 19%) et donc des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement après 16 semaines ;
- les données de tolérance principalement marquées par des infections, une altération de l'état général (nausées, céphalées), des neutropénies, des douleurs abdominales ainsi que des diarrhées.
- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme, et de donnée comparative par rapport aux biothérapies disponibles ;

l'impact supplémentaire de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbidité et sur la qualité de vie des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS n'est à ce jour pas démontré. Néanmoins, la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF et/ou aux anti-IL17A.

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Essai 2 SELECT-AXIS 2	Essai de phase III évaluant la tolérance et l'efficacité d'upadacitinib chez les patients adultes atteints de spondylarthrite axiale non radiographique.	2 ^e trimestre 2025

7.5.2 Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la dermatite atopique, le rhumatisme psoriasique, la rectocolite hémorragique, le vitiligo, l'artérite à cellules géantes et l'artérite de Takayasu.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2022¹.

L'objectif commun de leur 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.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose

maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée et ils ne sont pas indiqués.

En 2ème ligne, les traitements ciblés comprenant les traitements biologiques (bDMARD) et ts(DMARD) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Les bDMARDs sont au nombre de 7 : 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab), 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab). Actuellement, l'upadacitinib est le seul tsDMARD ayant l'AMM en 2ème ligne dans les SpAax-nr actives.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul plus important avec cette classe, cependant l'absence de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A ou un inhibiteur de JAK sont des alternatives jugées bénéfiques.

Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique :

La place de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique avec des signes objectifs d'inflammation ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 3e ligne et plus après échec des anti-TNF et/ou des anti-IL17A, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers après échec des AINS,
- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF et aux anti-IL17A,
- du caractère exploratoire des analyses menées dans le sous-groupe de patients ayant été préalablement traités par un bDMARD (faible effectif, IC95% incluant 0)

Ainsi, la Commission recommande que :

- en 2e ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité.
- en 3e ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés.

Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses. L'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- La spondyloarthrite axiale non radiographique est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de RINVOQ (upadacitinib) est modeste, compte tenu de la quantité d'effet versus placebo et du profil de tolérance préoccupant de la classe des anti-JAK.
- Il existe des alternatives thérapeutiques représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept et golimumab) et les anti-IL17 (sécukinumab et ixékizumab).
- Dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, RINVOQ (upadacitinib) est un traitement de 3^e ligne et plus. De plus, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de l'impact de la spondyloarthrite axiale non radiographique active sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients, notamment chez les patients en échec aux AINS et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF et les anti-IL17A ;
- de la réponse partielle au besoin médical identifié, compte tenu :
 - de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo en termes d'activité de la maladie, de capacités fonctionnelles et de qualité de vie, mais avec une quantité d'effet modeste,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins malgré une forme d'administration par voie orale en comparaison aux autres biothérapies administrés par voie injectable,

RINVOQ (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 (upadacitinib) est modéré dans l'indication de l'AMM.

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

Taux de remboursement proposé : 30 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du bénéfice clinique démontré versus placebo dans l'étude *Essai 2 SELECT-AXIS 2* en termes de pourcentage de répondeurs ASAS40 (critère de jugement principal) et sur la majorité des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie à la semaine 14, mais,
- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable,

la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

9.3 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) est définie par les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) active avec des signes objectifs d'inflammation (à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.

Une approche de la population cible de RINVOQ (upadacitinib) peut être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001.¹⁷

Cette étude a estimé la prévalence des SpA (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % (IC_{95%} [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française de plus de 18 ans au 1^{er} janvier 2021 estimée à 52 947 683 selon l'INSEE, environ 158 843 personnes seraient atteintes de SpA en France.¹⁸

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % (IC_{95%} [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1^{er} janvier 2021, 100 601 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. En faisant l'approximation que toutes les spondylo-arthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des SpA, le nombre de patients adultes atteints de SpAax peut être estimé à 58 242 patients en France.

D'après l'étude Rudwaleit¹⁹, environ 60% de ces patients ayant une SpAax seraient atteints de nr-SpAax. La population de patients atteints de SpAax-nr peut être estimée à 34 945 patients.

Selon les experts (avis de la commission de CONSENTYX du 16 septembre 2020), environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels dans la SpAax-nr^{20,21}, soit environ 5 242 patients.

¹⁷ Saraux, A. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 64, 1431–1435 (2005).

¹⁸ Insee. Estimation de la population au 1^{er} janvier 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198> (2022).

¹⁹ Rudwaleit, M. & Sieper, J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 8, 262–268 (2012).

²⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'extension d'indication de TALTZ nr-AxSpA (2020)

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour l'extension d'indication de COSENTYX nr-AxSpA (2020)

Par ailleurs, environ 80% des patients atteints de SpAax-nr active malgré un traitement par AINS auraient des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou une CRP élevée^{22,20} soit 4 194 patients.

Estimation : La population cible de RINVOQ (upadacitinib) dans cette indication peut être estimée à environ 4 200 patients.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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 de l'étude clinique de phase III Essai 2 SELECT-AXIS 2 (résultats attendus pour 2025).

²² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22 juin 2016 pour l'extension d'indication de SIMPONI nr-AxSpA (2016)

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 août 2022. Date d'examen et d'adoption : 9 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée – plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 939 8 3)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2019 (polyarthrite rhumatoïde) Extension d'indication dans SpAax-nr (procédure centralisée) : 27/07/2022 PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie ou en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AA44

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

RINVOQ 15 mg, 9 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr