



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

upadacitinib

RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale- SpAax (radiographique et non radiographique- SpAax-nr) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018.

L'objectif 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.

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.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD) 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. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, 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 sont des alternatives jugées bénéfiques. Compte tenu de son nouveau mécanisme d'action, inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 1/3), l'upadacitinib est une nouvelle option thérapeutique.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation du sécukinumab ou de l'ixékizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations.

Place dans la stratégie thérapeutique :

RINVOQ (upadacitinib), premier anti-JAK et premier traitement par voie orale disponible dans cette indication, est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un traitement conventionnel bien que sa place soit difficile à déterminer par rapport aux alternatives disponibles (anti-TNF et anti-IL17).

La Commission souligne que le choix de prescrire RINVOQ (upadacitinib) doit prendre en compte :

- les incertitudes en termes d'efficacité liées à l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF en 2^{ème} ligne et plus (patients naïfs de bDMARD) et l'absence de données en 3^{ème} ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD),
- le moindre recul en termes de tolérance par rapport aux alternatives disponibles,
- les modalités d'administration et les préférences du patient (voie orale versus sous-cutanée ou intraveineuse)

Ainsi, la Commission recommande que :

- en 2^{ème} ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité.
- en 3^{ème} 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 en l'absence de donnée à ce jour sur l'efficacité de RINVOQ (upadacitinib) dans cette population à la différence des anti-IL17.

► 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.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel.
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo en termes de taux de répondeurs ASAS 40 (critère de jugement principal considéré comme pertinent) et sur l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis, l'obtention de rémissions partielles et la capacité fonctionnelle rachidienne (critères secondaires hiérarchisés) dans l'étude SELECT-AXIS 1 menée en double aveugle chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant répondu de manière inadéquate aux AINS, - de l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie, - de l'absence de donnée : <ul style="list-style-type: none"> o comparative versus les anti-TNF alors que la comparaison était réalisable, o chez les patients en échec d'un traitement biologique (soit en 3^{ème} ligne et plus), - et des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, <p>la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.</p>
ISP	RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>RINVOQ (upadacitinib), premier anti-JAK et premier traitement par voie orale disponible dans cette indication, est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un traitement conventionnel bien que sa place soit difficile à déterminer par rapport aux alternatives disponibles (anti-TNF et anti-IL17).</p> <p>La Commission souligne que le choix de prescrire RINVOQ (upadacitinib) doit prendre en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes en termes d'efficacité liées à l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF en 2^{ème} ligne et plus (patients naïfs de bDMARD) et l'absence de données en 3^{ème} ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), - le moindre recul en termes de tolérance par rapport aux alternatives disponibles, - les modalités d'administration et les préférences du patient (voie orale versus sous-cutanée ou intraveineuse) <p>Ainsi, la Commission recommande que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en 2^{ème} ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité. - en 3^{ème} 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 en l'absence de donnée à ce jour sur l'efficacité de RINVOQ (upadacitinib) dans cette population à la différence des anti-IL17.
Population cible	La population cible de RINVOQ (upadacitinib) est estimée à 3 475 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel.

Recommandations	<ul style="list-style-type: none">▶ 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 de l'étude clinique SELECT-AXIS2 (attendus en 2023) et des résultats finaux relatifs à la phase d'extension à long terme de l'étude clinique SELECT-AXIS1. La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis. ▶ 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.
------------------------	--

01 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 et divers services publics, 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 de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel ».

RINVOQ (upadacitinib) est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 1/3) administré par voie orale. Il s'agit du 1^{er} représentant des inhibiteurs de JAK ayant obtenu une AMM dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA).

A ce jour, 5 spécialités de la classe des anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab et infliximab) et 2 spécialités de la classe des inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab, ixékizumab) ont l'AMM et ont été évaluées par la Commission de la Transparence dans le traitement de la SA active en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Pour rappel, la Commission a évalué pour la première fois RINVOQ (upadacitinib) le 22 avril 2020 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère en cas de réponse inadéquate, ou d'intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans cette indication¹.

RINVOQ (upadacitinib) a également obtenu une AMM en janvier 2020 dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif avec une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission et fera l'objet d'un avis séparé.

A noter enfin que RINVOQ (upadacitinib) a fait l'objet de deux ATU nominative octroyées par l'ANSM dans le traitement de la SA en juillet et octobre 2020.

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

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

Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel ».

Remarque :

L'indication de RINVOQ (upadacitinib) dans la SA est identique à celle des anti-TNF et de COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixékizumab). Le traitement conventionnel fait référence aux AINS qui sont les traitements de première ligne de la SA (cf. libellé de CIMZIA qui le précise plus clairement) conformément aux recommandations en vigueur. Celles de la société française de rhumatologie (SFR) de 2018 proposent de réserver les anti-TNF aux patients atteints de SA ayant

¹ 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

une maladie active malgré l'utilisation des AINS et précisent qu'il n'y a pas d'indication actuelle à un traitement de fond conventionnel (sulfasalazine - SSZ, méthotrexate - MTX ou léflunomide) pour les manifestations axiales.

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 de RINVOQ 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/mm³, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm³ ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl.

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 ci-dessous.

Tableau 1 [du RCP] : Tableau des paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètres biologiques	Action	Recommandations de surveillance
Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN)	Le traitement doit être interrompu si la NAN est < 1 000 cellules/mm ³ et peut être redémarré dès que la NAN repasse au-dessus de cette valeur	Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient
Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL)	Le traitement doit être interrompu si la NAL est < 500 cellules/mm ³ et peut être redémarré dès que la NAL repasse au-dessus de cette valeur	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur	12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie »
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	

04 BESOIN MEDICAL

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

Une étude² a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3% (IC95% [0,17 ; 0,46]).

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 2018³.

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.

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)⁴ (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 démontrée³.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD)⁵ doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS⁶. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans la SA active en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR^{Erreur ! Signet non défini.}, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, 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 sont des alternatives jugées bénéfiques. Compte tenu de son nouveau mécanisme d'action, inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 1/3), l'upadacitinib est une nouvelle option thérapeutique.

² Sarau A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

³ 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

⁴ csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond conventionnel.

⁵ bDMARD : Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond biologique (biothérapie).

⁶ Selon les recommandations de la SFR, la réponse insuffisante aux AINS peut être définie comme une persistance de la symptomatologie malgré l'utilisation d'au moins 2 molécules de classe différente prises durant au moins 15 jours chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires, ou une activité persistante de la maladie (BASDAI \geq 4/10 ou ASDAS \geq 2,1).

A noter que l'actualisation des recommandations de l'*American College of Rheumatology* (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse. De plus, ces recommandations sont en faveur de l'utilisation du sécukinumab ou de l'ixékizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations⁷.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans la spondylarthrite ankylosante en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel (à savoir les AINS) par les alternatives disponibles : les anti-TNF et les anti-IL 17 (sécukinumab et ixékizumab). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments compte tenu des phénomènes d'échappements, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux médicaments biologiques actuellement disponibles.

⁷ Ward M et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology (ACR), Spondylitis Association of America, Spondyloarthritis. Research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis&Rheumatology* 2019 ; 71(10):1599-1613.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RINVOQ (upadacitinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

05.1 Médicaments

Les médicaments ayant l'AMM dans la prise en charge des patients adultes atteints SA active ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les anti-TNF α et deux anti-IL17A (sécukinumab et ixékizumab).

Nom (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNF						
Humira (adalimumab) <i>AbbVie</i> et ses biosimilaires	Non	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel »	18/10/2006 (Inscription)	Important	Humira partage l' ASMR II des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
Enbrel (etanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	Non	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel »	25/02/2004 (Inscription)	Important	ASMR importante (ASMR II) par rapport la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
Cimzia (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma</i>	Non	« Traitement de la spondylarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) »	09/07/2014 (Extension d'indication)	Important	Cimzia (certolizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à Humira (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance)	Oui
Simponi (golimumab) <i>MSD France</i>	Non	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel »	01/02/2012 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.	Oui

Remicade (infiximab 100 mg IV) MSD France et ses biosimilaires	Non	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. »	01/09/2004 (Inscription)	Important	Partage l'ASMR d'Enbrel (ASMR II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
Remsima (infiximab 120 mg SC)	Non	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel. »	07/10/2020 (Extension d'indication)	Modéré	Remsima 120 mg (infiximab) par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'infiximab administré par voie intraveineuse (Remicade et ses biosimilaires dont Remsima 100 mg) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.	Non à ce jour
Inhibiteur d'interleukines						
Cosentyx (sécukinumab) Novartis Pharma S.A.S	Non	« Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. »	22/06/2016 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante par rapport aux anti-TNF.	Oui
Taltz (ixékizumab) Lilly France	Non	« Traitement de la SA active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel »	16/09/2020 (extension d'indication)	Important	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) ainsi que chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS au même titre que Cosentyx (sécukinumab).	Non à ce jour

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) dans traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité RINVOQ (upadacitinib) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► 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 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) dans la spondylarthrite ankylosante (SA) repose principalement sur une étude clinique de phase II/III (SELECT-AXIS 1⁸) randomisée, comparative versus placebo, menée en double aveugle pendant 14 semaines. Elle a été conduite chez 187 patients atteints de SA active, naïfs de bDMARD, ayant une contre-indication ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou étant en échec d'au moins deux traitements par AINS (cf. rubriques 07.1 à 07.3 du présent avis).

A noter que le développement de RINVOQ (upadacitinib) dans la SA comprend également une étude de phase III SELECT-AXIS 2, randomisée, comparative vs placebo, menée en double aveugle pendant 14 semaines suivie d'une période de 90 jours en ouvert chez des patients atteints de SA en réponse inadéquate ou intolérants à au moins un bDMARD (soit en 3^{ème} ligne et plus). Cette étude, toujours en cours (résultats attendus début 2023), n'a pas été prise en compte pour l'AMM et n'a pas été fournie par le laboratoire.

Par ailleurs, en l'absence de comparaison directe, le laboratoire a réalisé une méta-analyse en réseau (NMA) qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'upadacitinib par rapport aux autres bDMARD (anti-TNF et anti-IL17) chez des patients atteints de SA active en réponse inadéquate au traitement conventionnel et naïfs de bDMARD (soit en 2^{ème} ligne) (cf. rubrique 07.3 du présent avis).

⁸ van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet (London, England). 2019;394(10214):2108-17.

07.1 Efficacité clinique

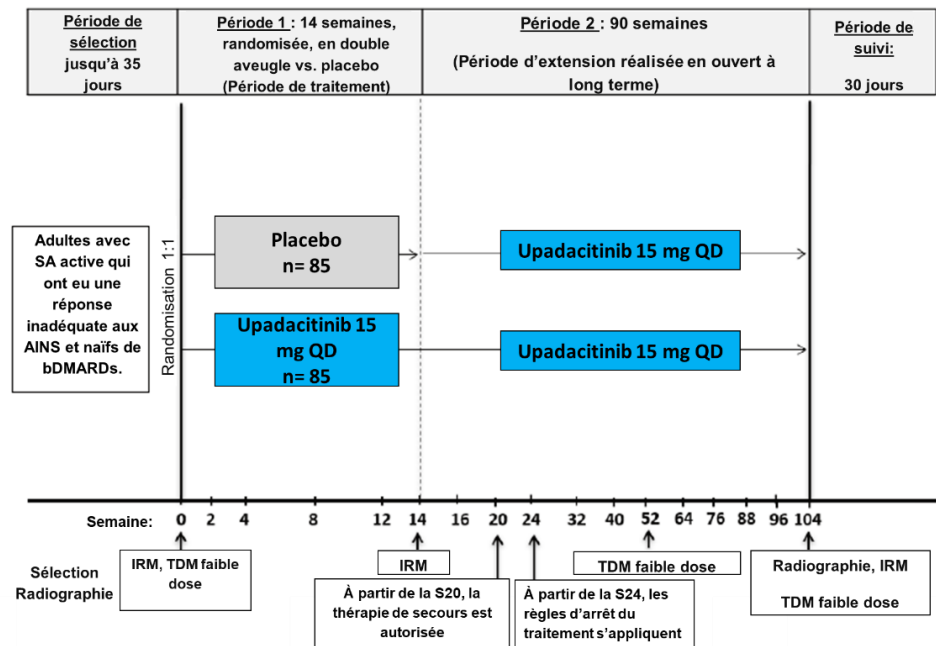
7.1.1 Etude SELECT-AXIS 1

7.1.1.1 Méthode

Références	Etude SELECT-AXIS 1 (M16-098) ⁸
Clinicaltrials.gov	NCT03178487
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance après 14 semaines d'un traitement par upadacitinib 15 mg par rapport au placebo sur la réduction des symptômes mesurée par la proportion de réponse au score ASAS 40 chez des patients atteints de SA active ayant une contre-indication ou une intolérance aux AINS ou en échec d'au moins deux traitements par AINS et naïfs de bDMARD
Type de l'étude	Étude de phase II/III de supériorité, multicentrique, randomisée, contrôlée <i>versus</i> placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 24/10/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale (période 1) : 21/01/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse à long terme (période 2) : 31/01/2020 Etude conduite dans 62 centres dans 20 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 10 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes (≥ 18 ans). - Diagnostic clinique de SA (critères de New York modifiés). - Maladie active à l'inclusion définie par : <ul style="list-style-type: none"> - BASDAI ≥ 4 - et douleur rachidienne ≥ 4 [évaluation par le patient sur une échelle visuelle numérique (EN) (0 à 10)]. - Réponse inadéquate à au moins deux AINS sur une période de 4 semaines aux doses maximales recommandées ou tolérées, ou intolérance ou contre-indication aux AINS. - Traitements de fond concomitants autorisés à dose stable (≥ 4 semaines) : <ul style="list-style-type: none"> o MTX (≤ 25 mg/semaine), sulfasalazine (SSZ) (≤ 3 g/jour), hydroxychloroquine (HCQ) (≤ 400 mg/jour) ou leflunomide (LEF) (≤ 20 mg/jour). - l'association de 2 traitements de fond conventionnels était autorisée, à l'exception de l'association MTX + leflunomide. - Traitement par corticostéroïdes oraux ou inhalés à dose stable (≤10 mg/jour) pendant au moins 14 jours avant l'inclusion autorisés. - Traitement par AINS, tramadol, antalgiques non opiacés et association paracétamol et codéine ou paracétamol et hydrocodone, à dose stable (≤10 mg/jour) pendant au moins 14 jours avant l'inclusion autorisés <i>et/ou</i> antalgiques non opiacés
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par un JAK inhibiteur. - Traitement antérieur par bDMARD. - Traitement par antalgiques opiacés. - Manifestations extra-articulaires (telles que psoriasis, uvéite ou maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) non stables cliniquement pendant au moins 30 jours avant l'inclusion. - Antécédents d'arthrite inflammatoire d'étiologie différente de la SA (y compris, mais non limitée à, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, connectivite mixte, lupus érythémateux disséminé, arthrite réactionnelle, sclérodermie, polymyosite, dermatomyosite, fibromyalgie), ou toute arthrite avec apparition avant l'âge de 17 ans. - Antécédent d'ankylose totale du rachis. - Antécédents d'infection virale active, chronique ou récurrente, y compris virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), zona (herpes zoster) récurrent ou disséminé (même un seul épisode), herpès simplex disséminé (même un seul épisode) ou VIH, tuberculose. - Anomalies biologiques hépatiques (ALAT ou ASAT), hématologiques (neutropénies, lymphopénies) ou rénale (filtration glomérulaire). - Antécédents de perforation gastro-intestinale.
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Période 1 (Semaine S0 à S14) : Période <u>en double-aveugle</u>, contrôlée <i>versus</i> placebo. Visites à S0, S2, S4, S8, S12 et S14. • Période 2 (S14 à S104) : période d'extension à long terme <u>en ouvert</u> jusqu'à 2 ans. Les patients du bras upadacitinib pendant la période 1 continuaient de recevoir upadacitinib et les patients randomisés dans le bras placebo recevaient upadacitinib.

À partir de la semaine 16, les patients non répondeurs ASAS20⁹ au minimum lors de deux visites consécutives étaient autorisés à recevoir un traitement de secours à partir de la semaine 20.

À partir de la semaine 24, pour les patients non répondeurs ASAS20 au minimum lors de deux visites consécutives, le traitement de l'étude était interrompu.



Abréviations : SA = Spondylarthrite ankylosante ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; bDMARD = biomédicament ou traitement de fond biologique (Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug) ; TDM = tomodensitométrie ; IRM = Imagerie par résonance magnétique.

Randomisation

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir l'upadacitinib ou le placebo. La randomisation était centralisée et stratifiée sur :

- la valeur de la Protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP) à l'inclusion (\leq Limite supérieure de la normale (LSN) *versus* $>$ LSN)
- la région géographique (États-Unis /Canada, Japon, reste du monde)

Traitements étudiés

Groupe upadacitinib :
upadacitinib 15 mg, une fois par jour, voie orale (N = 94)

Groupe placebo :
placebo pendant 14 semaines puis upadacitinib 15 mg, une fois par jour, voie orale (N = 93)

*A noter que le protocole prévoyait initialement un groupe de traitement supplémentaire évaluant une dose journalière d'upadacitinib de 30 mg. Cette dose a été abandonnée en cours d'étude (amendement 1) en raison de l'analyse de la réponse en fonction de l'exposition lors de 4 études de phase III chez des patients dans la polyarthrite rhumatoïde et deux études de phase II. Les bénéfices cliniques n'étaient pas plus importants avec une dose supérieure à 15 mg et une diminution de la concentration d'hémoglobine ≥ 1 g/dL pouvait apparaître avec des doses plus élevées.

Traitements concomitants

- Poursuite des traitements concomitants autorisés à l'inclusion (MTX, SSZ, HCQ, LEF à dose stable)
- Poursuite des traitements à dose stable par AINS, tramadol, association paracétamol et codéine ou association paracétamol et hydrocodone et/ou antalgiques non opiacés, corticostéroïdes oraux ou inhalés.

À partir de S16, les patients non répondeurs ASAS 20 lors de deux visites consécutives avaient la possibilité d'ajouter ou de modifier les doses d'AINS, d'acétaminophène/paracétamol, d'opioïdes faibles (tramadol ou une combinaison d'acétaminophène et de codéine ou d'hydrocodone) et/ou modifier la dose de MTX ou SSZ à S20 ou plus tard.

⁹ L'ASAS20 (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) correspond à une amélioration relative $\geq 20\%$ et une augmentation absolue ≥ 10 mm (sur une échelle EVA de 100 mm) dans au moins 3 des 4 domaines suivants, sans dégradation $\geq 20\%$ ou d'une unité du domaine restant : EVA globale du patient, douleur axiale (BASDAI question 2), BASFI, inflammation (moyenne des deux dernières questions du BASDAI sur l'intensité et la durée des douleurs matinales).

Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40 ¹⁰ à la semaine 14 (population ITTm)
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> Variation du score ASDAS¹¹ à S14 Variation du score SPARCC¹² à l'IRM pour le rachis à S14 Les sept critères secondaires suivants, inclus dans la séquence hiérarchique, ont été analysés selon une procédure de Benjamini-Hochberg (ajustement du risque alpha) <ul style="list-style-type: none"> Variation du score WPAI¹³ à S14 Variation du score MASES¹⁴ à S14 Variation du score BASMI¹⁵_{lin} à S14 Variation du score ASQoL¹⁶ à S14 Proportion de répondants BASDAI 50¹⁷ à S14 Variation du score BASFI¹⁸ à S14

¹⁰ **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)

¹¹ **ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)** : Score composite évaluant l'activité de la SpAax sur la douleur dorsale (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). Le score est calculé par l'équation : $ASDAS = (0,121 \times \text{douleur dorsale}) + (0,110 \times \text{évaluation globale du patient}) + (0,073 \times \text{douleur/gonflement des articulations périphériques}) + (0,058 \times \text{durée des raideurs matinales en minutes}) + (0,579 \times \text{Log népérien (CRP + 1)})$. Seuils d'activité définis :

Score $< 1,3$: maladie inactive (rémission), $\geq 1,3$: maladie à faible activité, $\geq 2,1$: maladie active, $\geq 3,5$: maladie très active. Changement cliniquement pertinent : variation $\geq 1,1$ unités du score ASDAS. Changement majeur : variation $\geq 2,0$ unités. (Machado et al. 2011 et 2018, Zochling et al. 2011).

¹² **SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)** : Echelles d'interprétation de l'imagerie à résonance magnétique (IRM) permettant de classer l'inflammation et les atteintes structurales dans la SpAax. Plus les scores sont élevés, plus l'inflammation est importante.

Articulations sacro-iliaques (SIJ) : score sur la présence et l'importance de l'oedème dans chacune des 2 articulations sacro-iliaques. Il est coté de 0 à 72 (72 = atteinte la plus grave).

Rachis : score sur la présence et l'importance de l'oedème dans chacune des 23 unités disco-vertébrales (DVU) de la colonne vertébrale. L'atteinte de chaque DVU est cotée de 0 à 18 avec un score total maximum de 414 (414 = atteinte la plus grave). (Maksymowych et al. 2005).

¹³ **WPAI : Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire** : questionnaire sur la productivité du travail et la déficience d'activité développé pour mesurer l'effet de la santé globale et des symptômes spécifiques sur la productivité au travail et en dehors du travail. Il comporte 6 questions et un score plus bas indique une amélioration.

La WPAI-Axial SpA est recueillie lors des visites d'étude désignées, énumérées dans le protocole.

¹⁴ **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.

¹⁵ **BASMI_{lin} (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index linéaire)** évalue 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 sa spondylarthrite axiale.

¹⁶ **AsQoL (Axial spondylarthritis Quality of Life score)** : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des spondylarthrites 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) (Doward et al. 2003)

¹⁷ **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.

¹⁸ **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)** : Score d'auto-évaluation évaluant le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va

	<p>Proportion de patients obtenant ASAS rémission partielle¹⁹ à S14</p> <p>4. Variation du score ASAS HI²⁰ à S14</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de répondeurs ASAS 40 à S64 - Proportion de répondeurs ASAS 20 à S14 - Variation du score SPARCC à l'IRM pour les articulations sacro-iliaques à S14 - Proportion de répondeurs ASAS 5/6²¹ à S14 - Proportion de répondeurs ASDAS (CRP)-ID à S14 - Proportion de répondeurs ASDAS (CRP)-CII à S14 - Proportion de répondeurs ASDAS (CRP)-MI à S14 - Variation de la hsCRP à S14
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon prévue pour cette étude était de 228 patients (avec un rapport de randomisation de 1:1:1) afin d'obtenir une puissance d'au moins 80 % et une différence concernant la proportion de réponse à l'ASAS 40 d'au moins 26 % avec un risque alfa de 5% et un pourcentage d'abandon de 10 % (en supposant une proportion de réponse ASAS 40 de 20% dans le groupe placebo).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT modifiée (ITTm) (analyse en intention de traiter modifiée) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (utilisée pour les analyses d'efficacité) - Population PP (per protocole) : patients inclus dans la population ITTm sans déviation majeure au protocole - Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu (utilisée pour l'analyse de la tolérance) <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées 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) pour les variables continues. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des facteurs de stratification, notamment la valeur de la hsCRP à l'inclusion (\leq LSN <i>versus</i> $>$ LSN).</p> <p>Pour les critères d'efficacité secondaires continus, l'évaluation de la différence entre les données à l'inclusion et la semaine 14 a inclus l'analyse des données manquantes en utilisant les données observées du patient et des autres patients inclus.</p> <p><u>Méthode d'imputation des données manquantes</u></p> <p>Des modèles mixtes à mesures répétées (MMRM) ont été utilisés pour les analyses des critères secondaires continus avec d'une part le groupe de traitement, la visite et l'interaction entre le traitement et la visite comme effet fixe et d'autre part la valeur à l'inclusion et le facteur de stratification sur la valeur de la hsCRP comme covariable.</p> <p>La méthode d'imputation des non répondeurs (NRI) a été utilisée pour les données manquantes pour les critères de jugement binaires. Les valeurs manquantes pour les critères de jugement continus ont été imputées suivant la méthode des imputations multiples (MI) sous l'hypothèse de données manquantes au hasard (<i>missing at random</i> - MAR). Les patients qui ont arrêté le traitement ont été considérés comme des non-répondeurs pour toutes les visites ultérieures.</p> <p>Les analyses précédentes ont été répétées sur les données observées sans méthode d'imputation. Si une analyse est manquante pour une visite prévue, le patient sera exclu de l'analyse sur les données observées.</p> <p>Les analyses d'efficacité à long-terme, comprenant les statistiques descriptives et leurs intervalles de confiance ont été effectuées sur les données observées.</p> <p>L'analyse de la tolérance a été effectuée de façon descriptive.</p>

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. (Calin *et al.* 1994).

¹⁹ **Rémission partielle ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : défini par une valeur ≤ 2 sur chacun des 4 domaines principaux des critères ASAS.

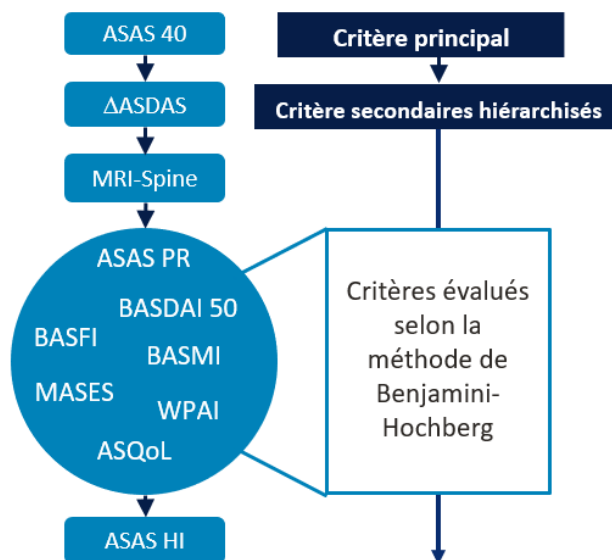
²⁰ **ASAS-HI (Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index)** : questionnaire d'auto-évaluation de la santé, du fonctionnement, du handicap des patients atteints de SA à travers 17 items à réponse binaire (1 = je suis d'accord, 0 = je ne suis pas d'accord). Le score ASAS-HI est 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. (Kiltz *et al.* 2018).

²¹ **Réponse ASAS5/6 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : Amélioration de 20% dans 5 des 6 domaines suivants : les quatre domaines du critère ASAS (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité, inflammation), plus la mobilité (évaluée par le BASMI) et l'inflammation (évaluée par la mesure du taux de CRP). A la différence des scores ASAS20, 50 ou 70 basés uniquement sur le ressenti du patient, et donc strictement subjectifs, le score ASAS5/6 comporte deux critères objectifs (BASMI et CRP).

Gestion de la multiplicité

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha de 0,05. Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. 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 étaient considérés comme exploratoires.

La séquence hiérarchique prédéfinie au protocole est décrite dans la figure ci-dessous.



Après avoir testé la significativité des critères ASAS 40, ASDAS et SPARCC à l'IRM, les 7 critères secondaires suivants (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS rémission partielle) ont été testés simultanément avec ajustement du risque alpha selon la méthode de Benjamini-Hochberg²². Cette méthode consiste à calculer la valeur de p selon le test statistique préétabli (p nominal) puis à ordonner les critères en fonction de la valeur décroissante de p. Pour chaque critère, une valeur du risque alpha ajustée (α') peut ensuite être calculée prenant en compte le risque alpha initial, le nombre de critères et le rang du critère considéré, selon la formule établie par Benjamini-Hochberg. Les hypothèses nulles sont ensuite testées successivement au seuil α' correspondant qui a été calculé, en partant de l'hypothèse nulle ayant la valeur de p la plus élevée. Le risque alpha assigné à la première hypothèse est ici de 0,05. Si l'hypothèse nulle n'est pas rejetée (critère non significatif ; $p > \alpha'$), l'hypothèse nulle suivante peut être testée en fonction du risque alpha ajusté α' attribué. Les hypothèses nulles sont ainsi testées successivement. La procédure s'arrête dès qu'une hypothèse nulle est rejetée (critère significatif ; $p < \alpha'$), toutes les hypothèses nulles suivantes sont alors rejetées. Le dernier critère ASAS-HI était testé dans la séquence hiérarchique et ne pouvait être évalué que si l'ensemble des critères précédents (y compris ceux évalués par la méthode de Benjamini-Hochberg) étaient significatifs.

A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires.

Principaux amendements au protocole

- Amendement 1 (12 septembre 2017, 187 patients) : suppression de la dose de 30 mg d'upadacitinib, administrée une fois par jour. Modification de la description d'une réponse inadéquate aux AINS requise pour la participation à l'étude. Mise à jour du nombre approximatif de sites de 120 à 107, de la liste des événements indésirables d'intérêt et de l'évaluation de la sévérité des événements indésirables.
- Amendement 2 (20 décembre 2019, pas d'autres patients inclus) : Ajout des événements de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire aux événements indésirables rapportés chez les patients qui reçoivent des inhibiteurs JAK, dont l'upadacitinib. Ajout de la prise en charge des thromboses et du zona.

²² Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological). 1995;57(1):289-300.

7.1.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 187 patients ont été randomisés dans l'étude et ont reçu au moins une dose de traitement, 93 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg et 94 patients dans le groupe placebo, constituant ainsi la population en intention de traiter modifiée (ITTm) pour l'analyse principale

Parmi ces 187 patients, 178 (95,2%) ont terminé la période 1 et débuté la période 2 (89 patients dans le groupe placebo et 89 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg).

La principale raison d'arrêt de traitement jusqu'à la semaine 14 (période 1) était la survenue d'événements indésirables : 3/94 (3,2 %) avec le placebo, 2/93 (2,2 %) avec upadacitinib.

Au cours de la période 2, 15,7 % (28/178) des patients ont arrêté le traitement. La principale raison d'arrêt du traitement a été le manque d'efficacité.

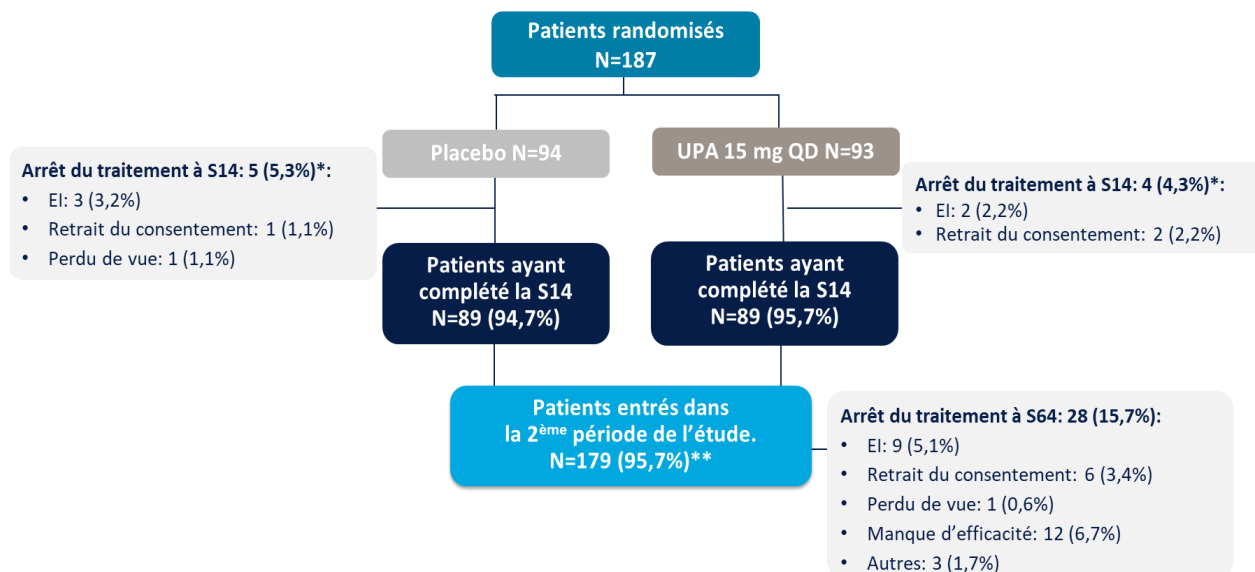


Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude SELECT- AXIS 1

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Les patients étaient âgés en moyenne de 45,4 ± 12,5 ans, majoritairement des hommes (70,6 %), européens (71%), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 76,5 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis 6,9 ± 8,94 ans.

Le score ASDAS moyen était de 3,6, le score BASDAI moyen de 6,4, le score de douleur rachidienne moyen de 6,8, le score BASFI moyen de 5,4. Les patients avaient des signes d'inflammation : un taux élevé de protéine C-réactive (CRP), taux moyen de hsCRP de 10,7 mg/L > LSN de 2,87 mg/L et un degré d'inflammation important mesuré par un score SPARCC à l'IRM de 11,2 pour le rachis et de 6,6 pour les articulations sacro-iliaques.

Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par AINS (excepté un patient ayant une contre-indication à leur utilisation). Environ 37 % à 38 % des patients de chaque groupe avaient reçu un traitement de fond conventionnel (csDMARD), et environ 18 % à 19 % des patients de chaque groupe avaient reçu un traitement antérieur par glucocorticoïdes.

A l'inclusion, 152 patients (81,3 %) recevaient des AINS, 30 patients (16,0 %) des traitements de fond conventionnels (csDMARD) (11,8 % de la sulfasalazine, 3,2 % du méthotrexate, 1,1% de la méthalazine et 0,5 % de l'hydroxychloroquine). Dans le groupe placebo, 12,8 % des patients recevaient un traitement concomitant par glucocorticoïdes, versus 6,5 % des patients dans le groupe upadacitinib.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude SELECT-AXIS 1 ; population MITT)

	Groupe placebo (N = 94)	Groupe Upadacitinib (N =93)	Total (N =187)
Age, ans			
Moyenne (ET)	43,7 (12,07)	47,0 (12,78)	45,4 (12,50)
Sexe			
Homme - n (%)	69 (73,4)	63 (67,7)	132 (70,6)
IMC, kg/m²			
Moyenne (ET)	26,9 (5,05)	26,6 (4,88)	26,8 (4,96)
Région, n (%)			
Amérique du nord	10 (10,6)	9 (9,7)	19 (10,2)
Europe occidentale	33 (35,1)	30 (32,3)	63 (33,7)
Europe de l'Est	34 (36,2)	36 (38,7)	70 (37,4)
Asie*	14 (14,9)	12 (12,9)	26 (13,9)
Océanie	3 (3,2)	6 (6,5)	9 (4,8)
Consommation tabac - n (%)			
Fréquent	37 (39,4)	32 (34,4)	69 (36,9)
Occasionnel	15 (16,0)	18 (19,4)	33 (17,6)
Jamais	42 (44,7)	43 (46,2)	85 (45,5)
Consommation alcool - n (%)			
Fréquent	63 (67,0)	55 (59,1)	118 (63,1)
Occasionnel	9 (9,6)	9 (9,7)	18 (9,6)
Jamais	22 (23,4)	29 (31,2)	51 (27,3)
Ancienneté moyenne du diagnostic de SA			
Années (ET)	6,0 (6,79)	7,8 (10,64)	6,9 (8,94)
Ancienneté moyenne des symptômes de SA			
Années (ET)	14,0 (9,86)	14,8 (11,64)	14,4 (10,76)
HLA-B27 positif			
n (écart-type)	73 (77,7)	70 (75,3)	143 (76,5)
BASDAI 			
Moyenne (écart-type)	6,5 (1,56)	6,3 (1,76)	6,4 (1,66)
Douleur rachidienne (EN de 0 à 10)‡			
Moyenne (écart-type)	6,7 (1,78)	6,8 (1,77)	6,8 (1,78)
ASDAS (CRP)§			
Moyenne (écart-type)	3,7 (0,74)	3,5 (0,76)	3,6 (0,76)
BASFI§			
Moyenne (écart-type)	5,5 (2,17)	5,4 (2,36)	5,4 (2,26)
BASMI			
Moyenne (écart-type)	3,5 (1,48)	3,7 (1,45)	3,6 (1,46)
Présence d'enthésites (MASSES)			
MASSES > 0 n (%)	55 (58,5)	54 (58,1)	109 (58,3)
Moyenne (ET) **	3,7 (2,71)	3,9 (2,79)	3,8 (2,74)
Score SPARCC à l'IRM pour le rachis††			
Moyenne (écart-type)	5,4 (8,55)	7,9 (10,91)	6,6 (9,88)
hsCRP (mg/L)			
Moyenne (ET)	11,7 (11,11)	9,6 (12,57)	10,7 (11,88)
> LSN, n (%)	68 (72,3)	67 (72,0)	135 (72,2)
ASQoL§			
Moyenne (écart-type)	10,3 (4,65)	10,0 (5,27)	10,1 (4,96)
WPAI§§ (détérioration du travail et de l'activité)			
Moyenne (écart-type)	53,3 (24,64)	54,3 (28,10)	53,8 (26,30)
ASAS HI §			
Moyenne (écart-type)	8,2 (3,84)	8,6 (4,12)	8,4 (3,97)
Traitements antérieurs			
AINS ; n (%)	94 (100)	92 (98,9)†	186 (99,5)
Nombre de lignes antérieurs d'AINS ; n (%)			
0	0	1 (1,1)	1 (0,5)
1	2 (2,1)	3 (3,2)	5 (2,7)
2	38 (40,4)	43 (46,2)	81 (43,3)
3	30 (31,9)	33 (35,5)	63 (33,7)
≥ 4	24 (25,5)	13 (14,0)	37 (19,8)

csDMARD ; n (%)	36 (38,3)	34 (36,6)	70 (37,4)
Glucocorticoïdes ; n (%)	17 (18,1)	18 (19,4)	35 (18,7)
Traitements concomitants			
AINS ; n (%)	81 (86,2)	71 (76,3)	152 (81,3)
csDMARD ; n (%)	17 (18,1)	13 (14,0)	30 (16,0)
SSZ	14 (14,9)	8 (8,6)	22 (11,8)
Mésalazine***	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,1)
MTX	2 (2,1)	4 (4,3)	6 (3,2)
Hydroxychloroquine	0	1 (1,1)	1 (0,5)
Glucocorticoïdes ; n (%)	12 (12,8)	6 (6,5)	18 (9,6)

ET : écart-type

Abréviations: IMC = Indice de masse corporelle ; HLA-B27 = *human leucocyte antigen B27* ; SA = spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* ; NRS = échelle d'évaluation numérique ; ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* ; BASFI = *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* ; BASMI = *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* ; MASES = *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* ; SPARCC = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* ; IRM = Imagerie par résonance magnétique ; hsCRP = *high-sensitivity C-reactive protein* (protéine C réactive à haute sensibilité) ; LSN = limite supérieure de la normale ; ASAS HI = *Assessment of SpondyloArthritis international Society Health index* ; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien ; SSZ = Sulfasalazine ; MTX = Méthotrexate.

* 13 patients du Japon (sept dans le placebo ; six dans upadacitinib ; les 13 autres patients d'Asie venaient de Corée du Sud.

† Un patient n'a pas reçu de traitement antérieur par AINS en raison de contre-indications aux AINS (utilisation de warfarine en raison d'antécédents de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire environ 10 ans avant d'entrer dans l'étude).

‡ 92 dans le groupe upadacitinib ; douleur rachidienne définie sur une échelle visuelle numérique (EN) de 0 à 10 basée sur la question suivante: «Quelle est le niveau de la douleur rachidienne que vous avez ressentie à un moment quelconque au cours de la semaine dernière? » ; §91 dans le groupe upadacitinib ; || 92 dans le groupe upadacitinib

** Évalué chez 55 patients dans le groupe placebo ; et 54 dans le groupe upadacitinib ayant un MASES > 0 à l'inclusion.

†† 81 dans le groupe placebo ; 84 dans le groupe upadacitinib. Évalué pour les patients dont les données d'IRM à l'inclusion ont été obtenues jusqu'à 3 jours après la première dose du traitement. ; ‡‡ 80 dans le groupe placebo ; 84 dans le groupe upadacitinib. Évalué pour les patients dont les données d'IRM à l'inclusion ont été obtenues jusqu'à 3 jours après la première dose du traitement.

§§ Évalué chez 66 patients dans le groupe placebo et 64 dans le groupe upadacitinib qui avaient un emploi à l'inclusion.

*** La mésalazine est indiqué en traitement d'induction et pour le maintien de la rémission clinique et endoscopique de patients atteints de poussées de rectocolite hémorragique (RCH) légères à modérées.

Note : hsCRP LSN = 2,87 mg/L

► Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 14 dans la population mITT

A la semaine 14, le pourcentage de patients répondeurs ASAS40 avec méthode d'imputation des non-répondeurs (NRI) a été supérieur dans le groupe upadacitinib 15 mg (48/93 ; 51,6 % ; IC_{95%} : [41,5 ; 61,8]) par rapport au groupe placebo (24/94 ; 25,5 % ; IC_{95%} : [16,7 ; 34,3]). La différence de 26,1 % (IC_{95%} [12,6 ; 39,5] ; p < 0,001) était statistiquement significative au seuil alpha de 5 % (Tableau 3).

Tableau 3 : Critère de jugement principal - étude SELECT-AXIS 1 (population mITT)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Nombre de patients pour l'analyse (%)	94 (100)	93 (100)
Proportion de répondeurs ; % [IC_{95%}]	25,5 [16,7 ; 34,3]	51,6 [41,5 ; 61,8]
Différence vs placebo [IC_{95%}]	26,1 (12,6 ; 39,5)	
p	<0,001	
Seuil alpha	0,05	

Analyse en imputation des non-répondeurs

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; NRI : *non-responders imputation* ; ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* ; p : degré de significativité

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Pour rappel, une analyse séquentielle hiérarchique a été mise en place concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha suite aux analyses multiples.

Après avoir testé la significativité des critères ASAS 40, ASDAS et SPARCC à l'IRM, le groupe des 7 critères secondaires suivants (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS rémission partielle) a été testé avec contrôle du risque alpha selon la méthode de Benjamini-Hochberg. En cas de significativité sur ces 7 critères, le dernier critère qui pouvait être testé dans la séquence hiérarchique (hors méthode de Benjamini-Hochberg) était le critère ASAS-HI.

Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. 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 étaient considérés comme exploratoires.

1. Variation du score ASDAS à S14

A la semaine 14, la variation du score ASDAS (CRP) était statistiquement différente entre le groupe placebo (-0,54 ; IC₉₅ % [-0,71 ; -0,37]) et le groupe upadacitinib 15 mg (-1,45 ; IC₉₅ % [-1,62 ; -1,28]) avec une différence entre les groupes statistiquement significative de -0,91 (IC₉₅ % [-1,14 ; -0,68], p-value < 0,001) (Tableau 4).

Tableau 4 : Variation du score ASDAS à S14 – (étude SELECT-AXIS 1 ; population mITT ; analyse du 21 janvier 2019)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Nombre de patients pour l'analyse (%)	84 (89,4)	84 (90,3)
Variation à S14 [IC₉₅ %]	-0,54 [-0,71 ; -0,37]	-1,45 [-1,62 ; -1,28]
Différence vs placebo [IC₉₅ %]	-0,91 [-1,14 ; -0,68]	
p	<0,001	
Seuil alpha	0,05	

Analyse en NRI.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

2. Variation du score SPARCC à l'IRM pour le rachis à S14

A la semaine 14, la variation du score SPARCC à l'IRM pour le rachis était différente entre le groupe placebo (- 0,22 ; IC₉₅ % [-2,01 ; 1,57]) et le groupe upadacitinib 15 mg (- 6,93 ; IC₉₅ % [-8,58 ; -5,28]) avec une différence entre les groupes statistiquement significative de - 6,71 (IC₉₅% [-9,01 ; -4,41], p < 0,001) (Tableau 5).

Tableau 5 : Variation du score SPARCC à l'IRM pour le rachis à S14 – (étude SELECT-AXIS 1 ; population mITT ; analyse du 21 janvier 2019)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Nombre de patients pour l'analyse (%)	60 (63,83)	68 (73,12)
Variation à S14 [IC₉₅ %]	-0,22 [-2,01 ; 1,57]	-6,93 [-8,58 ; -5,28]
Différence vs placebo [IC₉₅ %]	-6,71 [-9,01 ; -4,41]	
p	<0,001	
Seuil alpha	0,05	

La valeur à l'inclusion comprend les données IRM jusqu'à 3 jours après la première dose du traitement et celle à la semaine 14 comprend les données IRM jusqu'à la première dose du traitement de la période 2.

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; SPARCC = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

3. Critères secondaires hiérarchisés testés simultanément selon la méthode Benjamini-Hochberg (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS rémission partielle)

A la semaine 14, le groupe upadacitinib 15 mg a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo sur trois des sept critères secondaires testés, à savoir :

- Proportion de répondeurs au score BASDAI 50 avec une différence de 21,8 % (IC₉₅ % [8,5 ; 35,0], p = 0,002).
- Variation de score BASFI avec une différence de -1,00 (IC₉₅ % [(-1,60 ; -0,39], p= 0,001).
- La proportion de patients ayant obtenu une rémission partielle ASAS avec une différence de 18,3 % (IC₉₅ % [10,0 ; 26,6], p < 0,001) (

- Tableau 6).

Tableau 6 : Variation des critères secondaires hiérarchisés évalués simultanément selon la méthode de Benjamini-Hochberg (étude SELECT-AXIS 1 ; population MITT ; analyse du 21 janvier 2019)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Variation du score WPAI à S14		
Nombre de patients (%)	53 (56,38)	55 (59,14)
Variation à S14 [IC ₉₅ %]	-12,60 [-19,04 ; -6,15]	-18,11 [-24,73 ; -11,50]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	-5,52 [-13,82 ; 2,78]	
p	0,190** , NS	
Seuil alpha attribué	0,05	
Variation du score MASES à S14		
Nombre de patients (%)	51 (54,25)	50 (53,76)
Variation à S14 [IC ₉₅ %]	-1,41 [-2,02 ; -0,80]	-2,25 [-2,86 ; -1,64]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	-0,84 [-1,68 ; -0,00]	
p	0,049** , NS	
Seuil alpha attribué	0,025	
Variation du score BASMI_{lin} à S14		
Nombre de patients (%)	89 (94,68)	89 (95,70)
Variation à S14 [IC ₉₅ %]	-0,14 [-0,29 ; 0,01]	-0,37 [-0,52 ; -0,21]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	-0,22 [-0,43 ; -0,02]	
p	0,030** , NS	
Seuil alpha attribué	0,017	
Variation du score ASQoL à S14		
Nombre de patients (%)	88 (93,62)	88 (94,62)
Variation à S14 [IC ₉₅ %]	-2,67 [-3,58 ; -1,75]	-4,20 [-5,12 ; -3,29]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	-1,54 [-2,78 ; -0,30]	
p	0,016** , NS	
Seuil alpha attribué	0,013	
Proportion de répondeurs BASDAI 50 à S14		
Nombre de patients (%)	94 (100)	93 (100)
Proportion de répondeurs ; % [IC ₉₅ %]	23,4 [14,8 ; 32,0]	45,2 [35,0 ; 55,3]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	21,8 [8,5 ; 35,0]	
p	0,002*	
Seuil alpha attribué	0,010	
Variation du score BASFI à S14		
Nombre de patients (%)	86 (91,49)	86 (92,47)
Variation à S14 [IC ₉₅ %]	-1,30 [-1,74 ; -0,86]	-2,29 [-2,73 ; -1,85]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	-1,00 [-1,60 ; -0,39]	
p	0,001*	
Seuil alpha attribué	0,008	
ASAS rémission partielle à S14		
Nombre de patients (%)	94 (100)	93 (100)
Proportion de répondeurs ; % [IC ₉₅ %]	1,1 [0,0 ; 3,1]	19,4 [11,3 ; 27,4]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	18,3 [10,0 ; 26,6]	
p	<0,001*	
Seuil alpha attribué	0,007	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; S = semaine; ASAS HI = ASAS Health Index ; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index score ; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index ; BASMI_{lin} = Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index ; IRM = Imagerie par résonance magnétique; MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score ; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment

* Statistiquement significatif dans l'analyse ajustée pour la multiplicité des tests (Hochberg)

** Statistiquement non significatif dans l'analyse ajustée pour la multiplicité des tests (Hochberg)

4. Variation de l'ASA-HI à S14

La séquence hiérarchique ayant été rompue lors de l'analyse simultanée des 7 critères précédents, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats concernant la variation de ASAS-HI à la semaine 14 considéré comme exploratoire.

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Nombre de patients (%)	88 (93,62)	88 (94,62)
Variation à S14 [IC ₉₅ %]	-1,38 [-2,11 ; -0,65]	-2,75 [-3,48 ; -2,02]
Différence vs placebo [IC ₉₅ %]	-1,37 [-2,37 ; -0,37]	

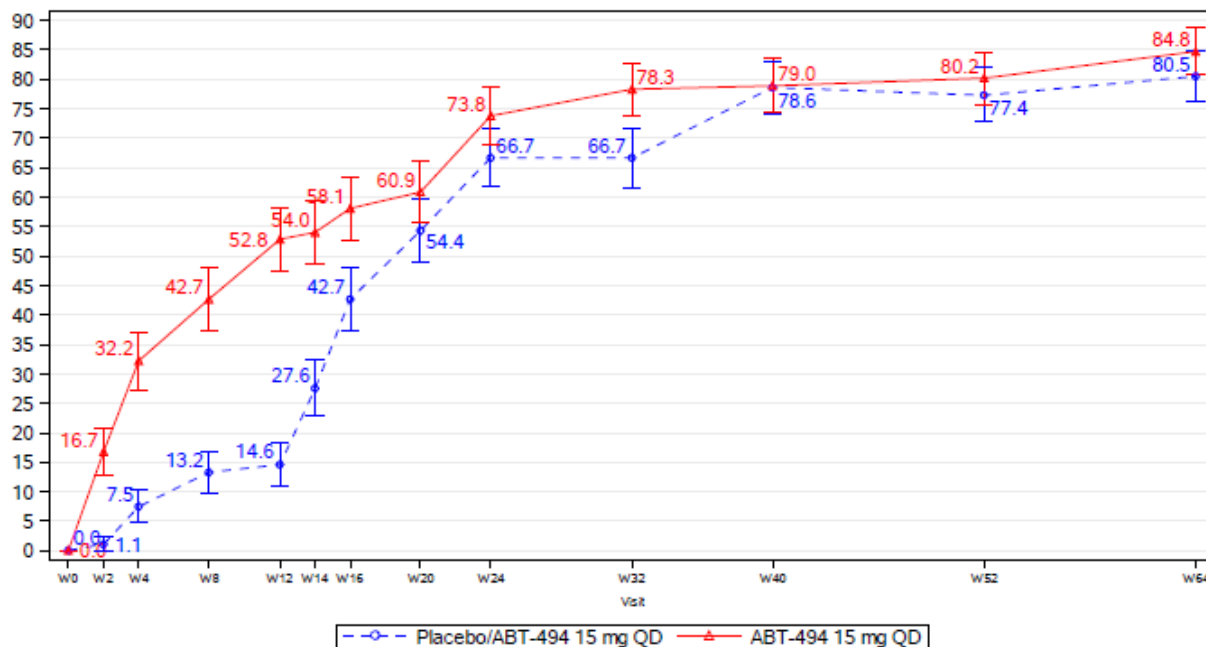
► Critères de jugement secondaires exploratoires

Plusieurs autres critères de jugement secondaires ont été testés dans l'étude SELECT-AXIS-1. 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 ASA40 à la semaine 64 était de 80,5 % dans le groupe de patients traités par la séquence placebo-upadacitinib et de 84,8 % dans le groupe upadacitinib.

L'évolution de la proportion de patients répondeurs ASAS40 entre l'inclusion et la semaine 64 est illustrée à titre indicatif par la Figure 2.

Figure 2 : Evolution de la proportion de patients répondeurs entre l'inclusion et la semaine 64 (étude SELECT-AXIS1 : analyse du 31 janvier 2021)



07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SELECT-AXIS 1 par l'intermédiaire de 3 critères de jugements secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha (questionnaire WPAI évaluant la productivité au travail et deux questionnaires de qualité de vie spécifiques à la SA, ASQoL et ASAS-HI).

Les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés (WPAI, ASQoL et ASAS-HI) sont présentés dans le chapitre précédent (tableau 7). Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'upadacitinib et le placebo sur la qualité de vie évaluée à travers les critères WPAI, ASQoL testés simultanément selon la méthode Benjamini-Hochberg à S14. De plus, aucune conclusion formelle ne peut être retenue du score ASAS-HI à S14 considéré en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique.

07.4 Autres résultats d'efficacité

Le laboratoire a également réalisé une méta analyse en réseau (NMA) qui avait pour objectif de comparer l'efficacité de l'upadacitinib aux traitements biologiques ou ciblés synthétiques utilisés dans la SA (bDMARD et tsDMARD) chez des patients ayant une réponse inadéquate et/ou une intolérance aux AINS et n'ayant jamais été traités par des bDMARD, en l'absence de comparaison directe entre ces produits. Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée via les bases de données électroniques Medline, LILACS, Pubmed, PsycINFO, CRD/DARE, EMBASE et Cochrane et complétée par une recherche manuelle des références des publications incluses, des conférences pertinentes et des registres disponibles en ligne. La sélection, l'analyse de la qualité méthodologique et l'extraction des données ont été réalisées de manière indépendante par deux évaluateurs (et par un troisième en cas de désaccord) selon des critères déterminés a priori.

Pour être incluses dans la NMA, les études devaient :

- être des études cliniques contrôlées randomisées de phase III ou IV sans restriction géographique,
- évaluer des traitements de la SA active : 5 anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab) et 2 anti-IL-17 (ixekizumab, secukinumab) et 2 anti-JAK (tofacitinib, upadacitinib),
- chez des patients atteints de SA active et ayant une réponse inadéquate et/ou une intolérance aux AINS et n'ayant jamais été traités par des bDMARD,
- par rapport à n'importe quel traitement tsDMARD cité ci-dessus ou n'importe quel bDMARD.
- en termes de réponses ASAS 20, ASAS 40, ASAS rémission partielle, BASDAI 50, évolution du score BASDAI, BASFI et de douleur dorsale entre l'inclusion et la semaine 12 ou 16.

La NMA a été réalisée en suivant la méthodologie développée par le NICE^{23, 24} en considérant une approche bayésienne. Au total, 24 études cliniques ont été retenues.

Concernant les résultats, la méta analyse suggère l'absence de différence entre l'upadacitinib et les autres traitements de la SA sur l'ensemble des critères de jugement suivant : ASAS20, ASAS40, ASAS rémission partielle, BASDAI 50, évolution du score BASFI et de douleur dorsale entre l'inclusion et la semaine 12 ou 16. Une supériorité de l'infliximab par rapport à l'upadacitinib est retrouvée concernant l'évolution du score BASDAI.

07.5 Tolérance

7.5.1 Données issues des études cliniques

La tolérance de l'upadacitinib 15 mg a été évaluée dans l'étude SELECT-AXIS 1 chez 182 patients adultes atteints de SA active ayant une réponse inadéquate à au moins deux AINS, une intolérance ou une contre-indication aux AINS. Le traitement par upadacitinib 15 mg a été reçu pendant au moins 12 mois par 160 patients. L'exposition moyenne était de 237,6 patients-année.

Lors de la première période de l'étude (en double aveugle vs placebo), l'incidence des événements indésirables (EI), des EI graves ou des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement était comparable entre les groupes placebo et upadacitinib 15 mg.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) dans le groupe upadacitinib étaient : élévation de la créatinine phosphokinase sanguine (8,6 % vs 2,1 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo), diarrhée (environ 5,4 % dans les deux groupes), rhinopharyngite (5,4 % vs 4,3 %) et céphalées (5,4 % vs 2,1 %) (Tableau 7). Deux événements

²³ Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 1: Introduction to Evidence Synthesis for Decision Making: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

²⁴ Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence Synthesis for Decision Making 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomized Controlled Trials. Medical Decision Making. 2013;33(5):641-56

sévères ont été rapportés durant cette première période dans le groupe placebo (EI ophtalmiques et musculosquelettique) et aucun dans le groupe upadacitinib.

Un seul patient a eu un EI grave dans chaque groupe (EI cardio-vasculaire dans le groupe placebo et musculosquelettique dans le groupe upadacitinib 15 mg).

Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont concerné 1 patient du groupe upadacitinib 15 mg (otite moyenne et myalgie) et 3 patients du groupe placebo (dyspepsie, élévation des CPK et instabilité atlanto-axiale).

L'incidence des EI d'intérêt était comparable entre les groupes à l'exception des troubles hépatiques (5,4 % vs 2,1 %), et de l'élévation des CPK (8,6 % vs 2,1 %), rapportés plus fréquemment dans le groupe upadacitinib 15 mg par rapport au groupe placebo.

Aucun décès n'a été observé durant la première période de l'étude.

Pendant la période à long terme (en ouvert), 618 EI ont été rapportés chez 182 patients traités par upadacitinib 15 mg dont 14 EI graves et 15 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 2 événements/100 patients-année) étaient les rhinopharyngites (37 EI), l'élévation des CPK (28 EI), les infections des voies respiratoires supérieures (26 EI) et les céphalées (16 EI). Sur la période à long terme, l'incidence des élévations de la CPK et des troubles hépatiques était 11,8 cas et 10,1 cas pour 100 patients-année. Il y a eu 13 cas d'uvéites (5.5 événements/100 patients-année) chez des patients ayant tous eu des antécédents d'uvéite.

Aucun événement infectieux grave, tuberculose, événement cardiovasculaire majeur (MACE) ou événement thromboembolique veineux n'a été rapporté après 64 semaines de traitement.

Aucun décès n'a été rapporté.

Tableau 7 : Incidence des événements indésirables les plus fréquents (Etude SELECT AXIS1 ; population de tolérance ; analyse du 31 janvier 2021)

	Période 1		Période à long terme
	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)	Upadacitinib 15 mg par jour (n=182) (patients-année= 237,6) Événements (Evénements /100 patients-année)
EI les plus fréquents ; n (%)	17 (18,1)	27 (29,0)	618 (260,1)
Augmentation des CPK	2 (2,1)	8 (8,6)	28 (11,8)
Diarrhées	5 (5,3)	5 (5,4)	7 (2,9)
Rhinopharyngite	4 (4,3)	5 (5,4)	37 (15,6)
Céphalées	2 (2,1)	5 (5,4)	16 (6,7)
Augmentation ALAT	2 (2,1)	4 (4,3)	12 (5,1)
Hypercholestérolémie	0	2 (2,2)	4 (1,7)
Nausées	5 (5,3)	1 (1,1)	5 (2,1)
Infections des voies respiratoires supérieures	1 (1,1)	1 (1,1)	26 (10,9)
EI graves les plus fréquents ; n (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	14 (5,9)
EI cardiovasculaire	1 (1,1)	0	2 (0,8)
EI musculosquelettique	0	1 (1,1)	3 (1,3)
Fractures	0	0	3 (1,3)

7.5.2 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 :

Risques importants identifiés	- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose - Zona
Risques importants potentiels	- Tumeur maligne - Événement indésirable cardiaque majeur (MACE) - Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)

	<ul style="list-style-type: none"> - Perforation gastro-intestinale - Lésion hépatique d'origine médicamenteuse - Malformation fœtale après une exposition in utero
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus - Impact sur l'efficacité 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

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 fœtales après une exposition in utero, les événements indésirables cardiaques majeurs et les événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

7.5.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport de sécurité périodique pour RINVOQ (upadacitinib) couvrant la période du 16 août 2019 au 15 février 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 inquiétudes 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.

7.5.4 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 ^a	Bronchite ^b Zona Herpès ^c	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 de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Augmentation du poids	

^a Comprennent infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, pharyngo-amygdalite, rhinite, sinusite, angine, infection virale des voies respiratoires supérieures.

^b Comprennent les bronchites, les bronchites virales, les bronchites bactériennes et les trachéobronchites.

^c Comprennent l'herpès et l'herpès buccal.

07.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialité agréées à l'usage des collectivités de la spécialité RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, comprimé à libération prolongée, dans son extension d'indication obtenue en janvier 2021 dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA) active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

RINVOQ (upadacitinib) est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 1/3) administré par voie orale. Il s'agit du 1er représentant des inhibiteurs de JAK ayant obtenu une AMM dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA).

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats de l'étude de phase II/III SELECT-AXIS 1, toujours en cours, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée versus placebo. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib chez des patients atteints de SA naïfs de biothérapies, ayant eu une réponse inadéquate à au moins deux AINS ou une intolérance ou une contre-indication aux AINS. L'étude incluait une période en double aveugle de 14 semaines pendant laquelle les patients étaient traités par un placebo ou par l'upadacitinib puis une phase d'extension en ouvert jusqu'à 2 ans où tous les patients recevaient l'upadacitinib. L'upadacitinib était administré par voie orale à la dose de 15 mg deux fois par jour conformément à la posologie validée par l'AMM. Les patients pouvaient poursuivre leur traitement concomitant par un traitement de fond conventionnel (csDMARD⁴), AINS et/ou antalgiques si pris à dose stable avant l'inclusion. Les patients non répondeurs à S16 pouvaient bénéficier d'un traitement de secours.

Au total, 187 patients ont été randomisés et traités dans l'étude SELECT-AXIS-1, 93 dans le groupe upadacitinib et 94 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 45,4 ans, européens (71%), porteurs de l'antigène HLA-B27 (76,5%) et avaient une maladie diagnostiquée depuis 6,9 (8,94) ans. Ils avaient un taux élevé de protéine C-réactive (CRP), un taux moyen de hsCRP de 10,7 mg/L > LSN de 2,87 mg/L et un degré d'inflammation important mesuré par un score SPARCC à l'IRM de 11,2 pour le rachis et de 6,6 pour les articulations sacro-

iliaques. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par AINS (un seul patient avait une contre-indication aux AINS) et près de 40 % de patients avaient reçu un traitement de fond conventionnel (csDMARD). A noter que les pourcentages de patients recevant à l'inclusion et poursuivant pendant l'étude un traitement par csDMARD corticoïdes et AINS étaient supérieurs dans le groupe placebo par rapport au groupe upadacitinib (respectivement 18,1 % vs 14,0 % ; 12,8 % vs 6,5 % ; 86,2 % vs 76,3 %).

► Efficacité

Une analyse hiérarchique a été mise en place concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Après avoir testé la significativité des critères ASAS 40, ASDAS et SPARCC à l'IRM, le groupe des 7 critères secondaires suivants (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS rémission partielle) a été testé simultanément avec contrôle du risque alpha selon la méthode de Benjamini-Hochberg. L'analyse du dernier critère ASAS-HI prévu dans la séquence hiérarchique était réalisée en cas de résultats significatifs des critères précédents.

L'analyse du critère de jugement principal (pourcentage de patients ayant eu une réponse ASAS 40 à la semaine 14) a montré une différence statistiquement significative de 26,1% (51,6 % vs 25,5 % ; IC_{95%} : [12,6 ; 39,5] ; p<0,001) en faveur du groupe upadacitinib.

L'analyse des critères secondaires hiérarchisés à la semaine 14 a montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe upadacitinib par rapport au groupe placebo concernant :

- l'activité de la maladie mesurée par la variation du score ASDAS (CRP) avec une différence de -0,91 (IC_{95%} : [-1,14 ; -0,68] ; p<0,001),
- la réduction de l'inflammation au niveau du rachis, évaluée par le score SPARCC à l'IRM pour le rachis avec une différence de -6,71 (IC_{95%} : [-9,01 ; -4,41] ; p<0,001),
- la proportion de patients obtenant une rémission partielle ASAS avec une différence de 18,3 % (IC_{95%} : [10,0 ; 26,6] ; p<0,001),
- le taux de répondeurs BASDAI 50 avec une différence de 21,8% (IC_{95%} : [8,5 ; 35,0] ; p=0,002)
- la capacité fonctionnelle rachidienne déterminée par le score BASFI avec une différence de -1,00 (IC_{95%} : [-1,60 ; -0,39] ; p=0,001).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les critères secondaires hiérarchisés de qualité de vie (WPAI et ASQoL) ainsi que sur le critère d'enthésite MASES et de mobilité rachidienne BASMI.

Les résultats d'efficacité à 1 an, sont exploratoires (analyses descriptives, extension menée en ouvert, pas de comparaison).

► Tolérance

L'analyse de la tolérance d'upadacitinib dans l'étude SELECT-AXIS 1 n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance. A la semaine 14, l'élévation de la CPK, la diarrhée, la rhinopharyngite et les céphalées étaient les EI les plus fréquemment rapportés. Un EI grave est survenu dans les deux groupes de traitement et le traitement a été arrêté à cause d'un EI pour 1 patient du groupe upadacitinib et 3 patients du groupe placebo. Les troubles hépatiques et l'élévation des CPK étaient des EI d'intérêt plus fréquents dans le groupe upadacitinib par rapport au groupe placebo.

A un an, l'étude a rapporté 618 EI chez 182 patients dont 14 EI graves. Les EI les plus fréquents ont été l'élévation des CPK, les rhinopharyngites, les infections respiratoires supérieures.

Aucun MACE, infection grave ou décès n'est survenu pendant l'étude SELECT-AXIS-1.

► Discussion

Au total, compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg versus placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (SELECT-AXIS 1) menée chez 187 patients atteints de SA active en réponse inadéquate aux AINS, sur un critère de jugement principal pertinent (proportion de patients répondeurs ASAS 40 à 14 semaines) ainsi que sur plusieurs critères de

jugements secondaires hiérarchisés d'intérêt (taux de répondeurs BASDAI 50, variation du score BASFI, taux de répondeurs en rémission partielle ASAS).

- mais prenant en compte :
 - o la démonstration de l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo sur certains critères de jugements secondaires hiérarchisés, notamment en termes de qualité de vie (résultats non significatifs),
 - o des limites inhérentes à cette étude :
 - Absence de rationnel scientifique concernant le choix de la dose à 15 mg,
 - Effectif faible au regard de l'incidence de la pathologie limitant la transposabilité des résultats,
 - Caractère exploratoire des résultats d'efficacité à 64 semaines (ouvert, pas de comparaison, statistiques descriptives) et donc l'incertitude sur le maintien de l'effet du traitement après 14 semaines,
 - le déséquilibre entre les groupes en termes de traitement concomitant reçus,
- L'absence de données comparatives robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents (anti-TNF ou inhibiteur d'interleukines 17 A) alors qu'une comparaison directe était réalisable,
- L'absence de données concernant l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib chez les patients adultes atteints de SA active en échec ou intolérant à au moins un traitement biologique ou ciblé synthétique (soit en 3^{ème} ligne et plus).
- Le profil de tolérance marqué principalement par une augmentation des CPK, des diarrhées, des rhinopharyngites et des céphalées.
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, comparativement aux biothérapies disponibles, notamment sur le risque infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires, thromboemboliques et de survenue de tumeurs malignes secondaires, non retrouvés dans l'étude SELECT-AXIS1.

L'impact supplémentaire de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbidité ou sur la qualité de vie des patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec des AINS n'est à ce jour pas démontré en l'absence d'étude comparative par rapport aux alternatives disponibles (anti-TNF et anti-IL 17). 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.

07.7 Programme d'études

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

L'étude SELECT-AXIS 2 prévoit d'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 (essai 1) et chez les patients ayant une SpA-nr active modérée à sévère (essai 2). Les résultats sont attendus en 2023.

7.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<i>Maladie de Crohn</i>		
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 traitement biologique 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
Rectocolite hémorragique		
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

Des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale - SpAax (radiographique et non radiographique - SpAax-nr) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018³.

L'objectif 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.

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)⁴ (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^{Erreur ! Signet non défini.}

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD)⁵ doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS⁶. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR^{Erreur ! Signet non défini.}, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, 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 sont des alternatives jugées bénéfiques. Compte tenu de son nouveau mécanisme d'action, inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK 1 et JAK 1/3), l'upadacitinib est une nouvelle option thérapeutique.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation du sécukinumab ou de l'ixékizumab en cas d'inefficacité

primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations⁷.

Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique :

RINVOQ (upadacitinib), premier anti-JAK et premier traitement par voie orale disponible dans cette indication, est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un traitement conventionnel bien que sa place soit difficile à déterminer par rapport aux alternatives disponibles (anti-TNF et anti-IL17).

La Commission souligne que le choix de prescrire RINVOQ (upadacitinib) doit prendre en compte :

- les incertitudes en termes d'efficacité liées à l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF en 2^{ème} ligne et plus (patients naïfs de bDMARD) et l'absence de données en 3^{ème} ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD),
- le moindre recul en termes de tolérance par rapport aux alternatives disponibles,
- les modalités d'administration et les préférences du patient (voie orale versus sous-cutanée ou intraveineuse)

Ainsi, la Commission recommande que :

- en 2^{ème} ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité.
- en 3^{ème} 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 en l'absence de donnée à ce jour sur l'efficacité de RINVOQ (upadacitinib) dans cette population à la différence des anti-IL17.

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La spondylarthrite ankylosante 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 de fond à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de RINVOQ (upadacitinib) est en l'état actuel des données mal établi compte tenu de l'absence de comparaison aux anti-TNF, l'absence de données en 3^{ème} ligne et plus (c'est-à-dire chez les patients en échec d'un traitement biologique) et des incertitudes en termes de tolérance.

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentées notamment par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et les anti-IL 17 (sécukinumab et ixékizumab), cf. paragraphe 06 du présent avis.

► RINVOQ (upadacitinib) est une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez les patients avec une réponse inadéquate à un traitement

conventionnel bien que sa place soit difficile à déterminer par rapport aux alternatives disponibles (anti-TNF et anti-IL17). (Cf. paragraphe 08 du présent avis).

► **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la spondylarthrite ankylosante et de son impact sur les capacités fonctionnelles des patients, notamment chez les patients en échec aux AINS,
 - de sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF et les anti-IL 17 (sécukinumab et ixékizumab).
 - de la réponse partielle au besoin médical identifié en raison de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo en termes de taux de répondeurs ASAS 40 (critère de jugement principal considéré comme pertinent) et sur l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis, l'obtention de rémissions partielles et la capacité fonctionnelle rachidienne (critères secondaires hiérarchisés) dans une étude de phase II/III contrôlée, randomisée, en double aveugle menée chez 187 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active naïfs de traitement biologique ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et/ou de vie, en l'absence de donnée comparative par rapport aux anti-TNF et de données chez les patients en échec de traitements biologiques,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation etc)
- 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 faible 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 la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

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 taux de répondeurs ASAS 40 (critère de jugement principal considéré comme pertinent) et sur l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis, l'obtention de rémissions partielles et la capacité fonctionnelle rachidienne (critères secondaires hiérarchisés) dans l'étude SELECT-AXIS 1 menée en double aveugle chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant répondu de manière inadéquate aux AINS,
- de l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie,
- de l'absence de donnée :
 - comparative versus les anti-TNF alors que la comparaison était réalisable,
 - chez les patients en échec d'un traitement biologique (soit en 3ème ligne et plus),
- et des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,

la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel

09.3 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) correspond aux patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel.

Les données épidémiologiques disponibles en France concernent principalement la spondylarthrite ankylosante compte-tenu de l'utilisation récente des critères de classification de la SpA. Une approche de la population cible de RINVOQ (upadacitinib) peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001²⁵.

Cette étude a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3 % (IC95% = [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1er janvier 2020 estimée à 52 641 954 selon l'INSEE, environ 157 926 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19 % (IC95% [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1er janvier 2020, 100 020 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondyloarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondyloarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de SpAax (SA et SpA-nr) à 57 906 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit (2012)²⁶ ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA-nr et 40 % des SA. La population de patients atteinte de SA peut donc être estimée à 23 163 patients.

Selon les experts (avis de la commission de la Transparence sur Taltz du 16 septembre 2020 et Cosentyx du 22 juin 2016), environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels dans la SA, soit une population cible estimée à 3 475 patients.

Estimation

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) peut donc être estimée à 3 475 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate au traitement conventionnel.

010 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.

²⁵ Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(10):1431-5.

²⁶ Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(6):777-83

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude clinique SELECT-AXIS2 (attendus en 2023) et des résultats finaux relatifs à la phase d'extension à long terme de l'étude clinique SELECT-AXIS1.

La Commission souhaite réévaluer cette spécialité dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

► 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.

011

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 avril 2021 Date d'examen : 21 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AFLAR : Association Française de Lutte anti Rhumatismale)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 939 8 3)
Demandeur	Abbvie
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 16 décembre 2019 (polyarthrite rhumatoïde) Extensions d'indication : <ul style="list-style-type: none">- spondylarthrite ankylosante : 22 janvier 2021 (indication faisant l'objet du présent avis)- rhumatisme psoriasique : 22 janvier 2021 (indication faisant l'objet d'un avis séparé) PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en dermatologie 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