



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

22 AVRIL 2020

upadacitinib
RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement (en monothérapie ou en association au méthotrexate) de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

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

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

Place du médicament

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

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

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

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr