

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'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<sup>ère</sup> 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 adjutants 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> ligne et plus (patients naïfs de bDMARD) et l'absence de données en 3<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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.