

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

upadacitinib

RINVOQ 15 mg,

comprimé à libération prolongée

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 octobre 2025

- Artérite à cellules géantes
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée dont le tocilizumab, dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives,
- lorsqu'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique****→ Place de RINVOQ (upadacitinib) dans le périmètre du rembourse-
ment :**

Compte tenu des données disponibles et des recommandations en vigueur, la Commission estime que RINVOQ (upadacitinib) est une option thérapeutique, en l'absence d'alternative appropriée dont le tocilizumab, dans le traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
- lorsqu'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

En effet, les données actuelles ne permettent pas de positionner RINVOQ (upadacitinib) au même niveau que le tocilizumab (ROACTEMRA et ses biosimilaires) en matière d'efficacité et de tolérance, en l'absence de donnée comparative robuste. Cependant, au regard du profil de tolérance connu des anti-

JAK, le tocilizumab (ROACTEMRA et ses biosimilaires) est à privilégier, le RCP de RINVOQ (upadacitinib) précisant que « l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). »

En raison de la nature chronique de l'artérite à cellules géantes, l'upadacitinib 15 mg une fois par jour peut être poursuivi en monothérapie après l'arrêt des corticoïdes. Le traitement au-delà de 52 semaines doit être guidé par l'activité de la maladie, l'avis du médecin et le choix du patient. L'upadacitinib ne doit en revanche pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës.

A ce jour, il n'existe pas de recul sur l'utilisation de RINVOQ (upadacitinib) au-delà de 2 ans de traitement dans l'artérite à cellules géantes.

➔ **Place de RINVOQ (upadacitinib) dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

RINVOQ (upadacitinib) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'AMM.

<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – MODERE uniquement dans le « traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée dont le tocilizumab, dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives, • lorsqu'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...). » – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Pas de progrès dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée dont le tocilizumab.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg associé à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines, en termes de taux de rémission prolongée à 52 semaines (critère de jugement principal), mais également de rémission prolongée complète et de rémission complète à 52 semaines (critères de jugement secondaires hiérarchisés), comparativement à une corticothérapie dégressive sur 52 semaines, selon un schéma de décroissance conforme aux recommandations en vigueur (PNDS 2024), et associée à une démonstration d'une épargne cortisonique, – de la démonstration sur la qualité de vie ainsi que sur le score de fatigue, critères de jugement secondaires hiérarchisés,

Mais en prenant compte :

- l'absence de comparaison directe au tocilizumab, comparateur cliniquement pertinent recommandé par le PNDS 2024, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique ; les données issues d'une comparaison indirecte ne permettant pas de positionner de façon robuste l'upadacitinib (RINVOQ) par rapport au tocilizumab (ROACTEMRA et biosimilaires) en matière d'efficacité et de tolérance,
- les incertitudes sur la quantité d'effet et sur la transposabilité des résultats aux patients nécessitant un traitement d'épargne cortisonique (patients en rechute ou naïfs mais à haut risque d'exposition cortisonique), compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse et du faible effectif de ces patients dans l'étude, entraînant une incertitude sur le bénéfice clinique dans ces situations spécifiques,
- l'incertitude sur son impact sur la morbi-mortalité et sur le maintien en rémission au-delà de 52 semaines et de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie sur le score SF-36 (différence démontrée mais inférieure au seuil de pertinence clinique),
- et le profil de tolérance connu de l'upadacitinib caractérisé par des effets indésirables infectieux, hématologiques, néoplasiques et cardiovasculaires, restreignant son usage aux situations sans alternative thérapeutique appropriée selon le RCP et concernant une proportion importante des patients atteints d'ACG (patients notamment âgés de 65 ans et plus, avec des facteurs de risque cardiovasculaire),

la Commission considère que RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique.

Population cible	La population cible est estimée entre 1 830 et 3 110 patients en France.
Recommandations particulières	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1 Etude SELECT-GCA	14
3.2.2 Comparaison indirecte (MAIC) entre upadacitinib et tocilizumab	25
3.3 Profil de tolérance	29
3.3.1 Données issues de l'étude SELECT-GCA	29
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	31
3.3.3 Données issues des PSUR	32
3.3.4 Données issues du RCP	32
3.4 Synthèse des données d'utilisation	34
3.5 Modification du parcours de soins	34
3.6 Programme d'études	34
4. Discussion	35
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	38
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	38
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	39
5.3 Service Médical Rendu	39
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	41
5.5 Population cible	42
5.6 Autres recommandations de la Commission	42
6. Annexe	44

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« RINVOQ est indiqué dans le traitement de l'artérite à cellules géantes chez les patients adultes ».</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</p> <p>« Traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique ».</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>upadacitinib (L04AF03)</p> <p>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</p> <p>– plaquette(s) PVC/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène/aluminium avec calendrier de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	ABBVIE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure européenne centralisée) : 16/12/2019 (polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte).</p> <p>Dates des rectificatifs (procédure centralisée) : 27/02/2025 (extension d'indication dans l'artérite à cellules géantes).</p> <p>L'AMM est associée à un plan de gestion des risques (PGR) européen (version 16.0) ainsi qu'à des mesures additionnelles de réduction des risques (MARR).</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) • Médicament de prescription initiale réservée aux médecins spécialistes (PRS) en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. • Renouvellement de la prescription limité aux professionnels de santé en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. <p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour en association à une corticothérapie dégressive. L'upadacitinib ne doit pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës (voir rubrique 4.4).</p> <p>En raison de la nature chronique de l'artérite à cellules géantes, l'upadacitinib 15 mg une fois par jour peut être poursuivi en monothérapie après l'arrêt des</p>

	<p>corticoïdes. Le traitement au-delà de 52 semaines doit être guidé par l'activité de la maladie, l'avis du médecin et le choix du patient.</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif de la famille des inhibiteurs des Janus Kinase (anti-JAK) et du 1 ^{er} anti-JAK indiqué dans le traitement de l'artérite à cellules géantes.
Mécanisme d'action	<p>L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinase (anti-JAK) impliquées dans de nombreux processus cellulaires, dont les réponses inflammatoires, l'hématopoïèse et la surveillance immunitaire.</p> <p>Il agit préférentiellement sur la signalisation JAK1 ou JAK1/3, avec une sélectivité fonctionnelle. Plusieurs cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6, l'IL-7, l'IL-15 et l'IFN-γ, utilisent la voie JAK1 pour transmettre leurs signaux et sont impliquées dans la physiopathologie des maladies inflammatoires. Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la demande de prise en charge était en cours dans les pays de l'Union Européenne et aux Etats-Unis.</p> <p>En Allemagne, les conclusions de l'IQWiG ont été rendues le 12/08/2025¹ : chez les adultes éligibles à une monothérapie par corticoïdes, aucun bénéfice supplémentaire n'a été démontré par rapport aux corticoïdes seuls. Chez les adultes non-éligibles, le bénéfice supplémentaire de l'upadacitinib n'a également pas été démontré. Le 06/11/2025², le G-BA a rendu les mêmes conclusions pour la seconde population mais a conclu à une présomption d'un bénéfice supplémentaire faible pour la première (patients éligibles à une monothérapie par corticoïdes).</p>
Autres indications de l'AMM	<p>RINVOQ 15 mg (upadacitinib) est également indiqué chez les adultes dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique (RP), la spondyloarthrite axiale non radiographique (nr-axSpA), la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et, chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, la dermatite atopique.</p> <p>Se référer aux RCP pour les libellés d'indication de l'AMM.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 8 octobre 2025. • Date d'adoption : 22 octobre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

¹ IQWiG. [A25-66] Upadacitinib (giant cell arteritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Disponible sur: <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-66.html>

² G-BA | Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Disponible sur: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1217/>

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'artérite à cellules géantes (ACG), ou maladie de Horton, est une vascularite granulomateuse rare des gros vaisseaux atteignant les artères de gros calibre, notamment les artères carotides externes, ophtalmiques, vertébrales, l'aorte, et en particulier celles destinées aux membres supérieurs^{3,4}.

L'ACG survient après 50 ans (critère absolu de classification ACR/EULAR⁵), avec un âge moyen de survenue d'environ 70 ans et une incidence maximale après 70 ans. Elle affecte préférentiellement les populations d'origine européenne et près de trois fois plus les femmes que les hommes (sex-ratio 3:1)⁴.

L'ACG s'accompagne quasi constamment d'un syndrome inflammatoire biologique, le plus souvent objectivé par une élévation de la CRP. La vitesse de sédimentation (VS), ou des marqueurs plus spécifiques tels que le fibrinogène, sont également augmentés.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, et une réponse constante à la corticothérapie. Chez un patient de plus de 50 ans, il s'appuie sur⁴ :

- des signes cliniques évocateurs d'ACG, incluant une pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR),
- un syndrome inflammatoire (présent dans plus de 95 % des cas),
- et une « preuve » de vascularite apportée par la biopsie de l'artère temporale (BAT, seul examen permettant de confirmer histologiquement l'ACG) ou une imagerie vasculaire. L'imagerie de l'artère temporale ou de l'aorte constitue une alternative diagnostique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les lésions de vascularite, liées à un épaississement de la paroi artérielle, provoquent des ischémies partielles ou totales des territoires irrigués. Les complications ischémiques surviennent presque toujours au moment du diagnostic et, de façon exceptionnelle, lors d'une rechute.

On distingue deux phénotypes principaux d'ACG qui peuvent coexister :

- **L'ACG céphalique**, qui constitue la pierre angulaire des manifestations cliniques de l'ACG, incluant céphalées inhabituelles, claudication de la mâchoire, anomalies à la palpation des artères temporales, hyperesthésie du cuir chevelu (douleurs au brossage des cheveux ou au contact de l'oreiller) ou symptômes visuels. Les céphalées d'installation récente doivent alerter surtout en raison de leur caractère inhabituel. Le risque de complication visuelle ou neurologique est le plus élevé chez ces patients. L'hyperesthésie du cuir chevelu ou la claudication de la mâchoire sont moins fréquentes mais plus spécifiques du diagnostic d'ACG.
- **L'ACG extra-céphalique**, qui est la conséquence de l'atteinte de l'aorte et de ses branches. En dehors des signes généraux liés à l'inflammation systémique qui sont fréquents et qui peuvent constituer le principal motif de consultation (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre), les signes cliniques sont généralement absents ou discrets et peu spécifiques (toux sèche, sueurs nocturnes, douleurs thoraciques ou dorsales). Dans ce cas, le diagnostic repose sur l'imagerie vasculaire et plus rarement sur l'analyse histologique d'une pièce opératoire.

Les atteintes ophtalmologiques, dont la neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA), liée à une ACG dans 10 % des cas, et l'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR), plus rare,

³ Orphanet. Artérite à cellules géantes. Disponible sur : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/397>

⁴ HAS. PNDS. Artérite à cellules géantes (Horton). Janvier 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/pnds_acg_vf_1.pdf

⁵ Ponte, Cristina, et al. "2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 81.12 (2022): 1647-1653.

déterminent la gravité immédiate d'une ACG. Elles sont transitoires (flou visuel, diplopie binoculaire, « voile noir » ou amaurose) ou permanentes (flou visuel, diplopie binoculaire, scotome, altération du champ visuel ou cécité).

Dans 30 à 50 % des cas, l'ACG s'associe à un rhumatisme inflammatoire des ceintures, la PPR, responsable d'une douleur et surtout d'une raideur d'horaire inflammatoire des épaules (difficulté à élever les bras, la plus fréquente), des hanches, du rachis cervical et lombaire. Elle est habituellement bilatérale et symétrique. L'atteinte de l'aorte et de ses branches concerne environ 40 % des patients et caractérise des formes à pronostic plus sévères. Des arthralgies périphériques (poignets, mains, chevilles) avec un aspect œdémateux ou des myalgies diffuses peuvent également être observées.

Tableau 1 : Correspondance anatomo-clinique des signes céphaliques de l'ACG

Artères	Signes cliniques
Temporales	Céphalées temporales, hyperesthésie du cuir chevelu, anomalie de palpation de l'artère temporale, nécrose du scalp
Occipitales	Céphalées postérieures, hyperesthésie du cuir chevelu, nécrose du scalp
Maxillaires et ses branches	Claudication des mâchoires, claudication/nécrose de la langue
Vertébrales	Accident vasculaire cérébral
Ophthalmiques et ses branches (artère centrale de la rétine, artères ciliaires postérieures courtes)	Neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA), occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR), troubles visuels transitoires

Dans la majorité des cas, le pronostic vital n'est pas engagé. Néanmoins, des complications peuvent survenir :

- AVC : qui concerne 2,7 % à 7,4 % des patients et peut survenir en phase initiale et dans les 3 semaines suivant l'instauration du traitement, avec une mortalité importante ;
- Syndrome coronarien aigu (SCA) : observé chez environ 2,4 % des patients ;
- Dissection aortique : rare, mais associée à une mortalité élevée.

Les rechutes de la maladie concernent près d'un patient sur deux mais sont rarement sévères (< 3 % des cas)⁴. Les symptômes observés sont généralement similaires à ceux du diagnostic initial mais d'intensité moindre et parfois non associés à un syndrome inflammatoire.

La qualité de vie des patients atteints d'artérite à cellules géantes est fortement impactée, d'un point de vue physique, émotionnel et mental (dépression et symptômes dépressifs)^{6,7,8}. À long terme, en plus des complications aortiques ou liés à l'atteinte des artères de gros calibre, les effets indésirables liés à la corticothérapie prolongée altèrent la qualité de vie et peuvent engager le pronostic vital.

L'ACG constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, avec un risque d'événement vasculaire multiplié par 4,9 au cours du premier mois suivant le diagnostic. Ce risque s'ajoute à celui induit par la corticothérapie au long cours. L'utilisation d'immunosuppresseurs permettant une épargne cortisonique pourrait donc avoir un effet protecteur sur la survenue de nouveaux événements cardiovasculaires ou le développement d'une dilatation aortique⁹.

⁶ Ní Mhéalóid Á, Conway R, O'Neill L, et al. Vision-related and health-related quality of life in patients with giant cell arteritis. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(2):727-733.

⁷ De Boysson H, Barakat C, Dumont A, et al. Impact of Giant Cell Arteritis and Its Treatment on the Patient's Quality of Life: A Single-Center Self-Assessment Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:777310. Published 2021 Nov 10.

⁸ Pittam B, Gupta S, Ahmed AE, et al. The prevalence and impact of depression in primary systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2020;40(8):1215-1221.

⁹ De Boysson H, Liozon E, Espitia O, et al. Different patterns and specific outcomes of large-vessel involvements in giant cell arteritis. *J Autoimmun.* 2019;103:102283.

Épidémiologie

L'ACG est une maladie rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à environ 10 cas pour 100 000 habitants âgés de plus de 50 ans¹⁰. L'incidence atteint un pic entre 80 et 89 ans et l'âge médian au diagnostic se situe entre 70 et 75 ans⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs de la prise en charge de l'ACG sont de prévenir les complications ischémiques et cardiovasculaires, en particulier la cécité qui constitue une urgence absolue, d'obtenir une résolution rapide des symptômes, de normaliser le syndrome inflammatoire et d'induire une rémission rapide et durable. À plus long terme, l'enjeu est de limiter l'exposition aux corticoïdes, de prévenir les complications vasculaires et iatrogènes, et de préserver la qualité de vie des patients, souvent âgés et fragiles.

ACG nouvellement diagnostiquée

Selon les recommandations du Groupe français d'étude des artérites des gros vaisseaux (GEFA)¹¹ et du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)⁴, **le traitement de référence repose sur la corticothérapie orale**. Instaurée entre 40 et 80 mg/j (environ 0,7 à 1 mg/kg), elle permet généralement de contrôler les symptômes et le syndrome inflammatoire biologique, tout en réduisant le risque de complications ischémiques. La prednisone¹² doit être prescrite, sauf exception, pour une durée cible ≤ 12 mois. **L'objectif du traitement est de contrôler la maladie tout en réduisant progressivement les doses de prednisone** pour atteindre 15 mg/j à 3 mois, 5 à 10 mg/j à 6 mois, et un sevrage à 12 mois de traitement¹³. La décroissance des doses de prednisone n'est pas standardisée et doit être adaptée chez chaque patient en fonction de l'efficacité clinico-biologique, des comorbidités et de la tolérance du traitement. Le recours à des bolus de méthylprednisolone (250 à 1000 mg/j, 1 à 3 jours)¹⁴ peut être envisagé en cas de complication ischémique récente, notamment ophtalmologique, bien que leur bénéfice n'ait pas été démontré⁴. Lorsque la dose de prednisone est ≤ 5 mg/j, la réduction doit être progressive (de 1 mg par mois) afin de limiter le risque d'insuffisance corticotrope. Sauf rares exceptions, un arrêt définitif de la corticothérapie doit être systématiquement tenté. Il n'est pas recommandé de maintenir une corticothérapie prolongée à faible dose, même ≤ 5 mg/j, quelle que soit la présentation initiale de la maladie.

En cas de facteurs de risque de mauvaise tolérance, d'effets indésirables ou de rechutes imposant une corticothérapie prolongée, **l'adjonction d'un traitement d'épargne cortisonique doit être envisagée**, en tenant compte de leurs effets indésirables infectieux, hématologiques, hépatiques et gastro-intestinaux. Selon les recommandations du GEFA¹⁵ et du PNDS, **le tocilizumab, disposant à ce jour du plus haut niveau de preuve, doit être proposé en 1^{ère} intention. Le méthotrexate constitue une alternative au tocilizumab (utilisation hors AMM). A l'exception des patients avec haut risque**

¹⁰ Guittet L et al. Whole Country and Regional Incidences of Giant Cell Arteritis in French Continental and Overseas Territories: A 7-Year Nationwide Database Analysis. *ACR Open Rheumatol.* sept 2022;4(9):753-9.

¹¹ Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, Sailler L et Mahr A. Prise en charge de l'artérite à cellules géantes : recommandations du groupe d'études français de l'artérite à cellules géantes (GEFA). *La Revue de Médecine Interne.* 1 juin 2015;36:A45.

¹² En France, la prednisone est privilégiée par rapport à d'autres molécules telles que la prednisolone ou la méthylprednisolone orale, en raison d'une variabilité interindividuelle de biodisponibilité plus faible. Toutefois, la prednisolone ou la méthylprednisolone orales peuvent être utilisées en cas d'indisponibilité de la prednisone (tension d'approvisionnement) ou lorsque le patient présente des difficultés à prendre la forme orale de prednisone (forme orodispersible avec la prednisolone disponible).

¹³ L'absence de réponse clinique et/ou biologique dans ce délai (cortico-résistance) doit remettre en cause le diagnostic d'ACG, en particulier s'il n'existe pas de preuve de vascularite.

¹⁴ Compte-tenu de leurs possibles effets secondaires, il est préconisé de ne pas dépasser 500 mg/jour selon le PNDS 2024.

¹⁵ De Boysson H, Devauchelle V, Agard C, Andre M, Aouba A, Bienvenu B, et al. Recommandations du GEFA pour l'utilisation des immunosuppresseurs et thérapies ciblées dans l'artérite à cellules géantes. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2023;44:A353.

de complications sous corticoïdes, il n'est pas recommandé de prescrire un traitement d'épargne dès le diagnostic ni d'associer méthotrexate et tocilizumab.

L'introduction du tocilizumab ou du méthotrexate a pour objectif d'aboutir, si possible, à un sevrage complet de la corticothérapie. Il est donc recommandé d'utiliser le tocilizumab pendant au moins 12 mois, en association à une corticothérapie :

- au diagnostic, avec une durée idéale de 6 à 12 mois (privilégier 6 mois),
- au cours du suivi, avec un objectif de sevrage complet de la corticothérapie ou, si ce n'est pas possible, d'atteindre une dose ≤ 5 mg/j de prednisone.

L'adjonction d'un traitement d'épargne (tocilizumab ou méthotrexate) est à discuter en cas :

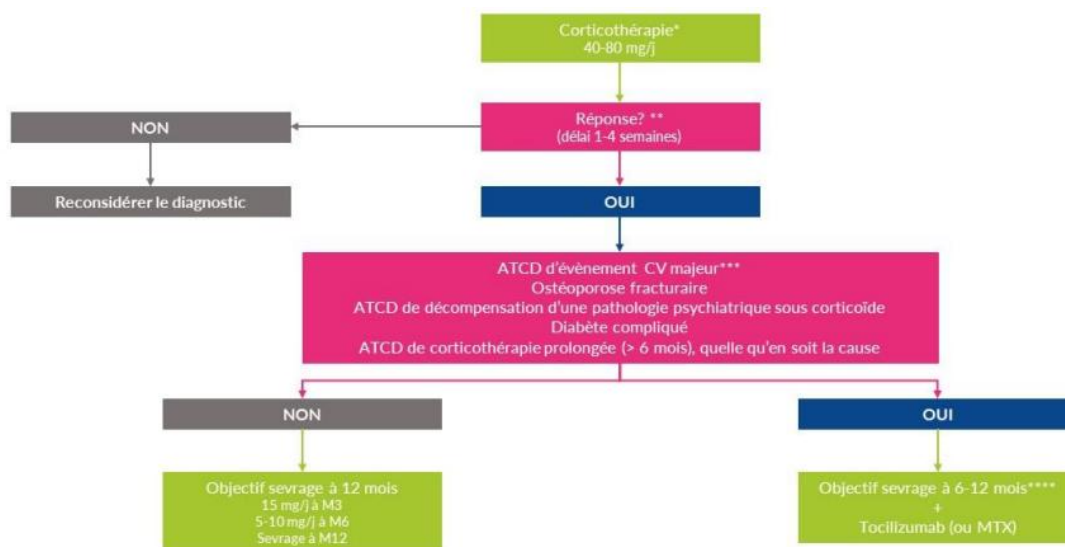
- d'objectif de décroissance de corticoïdes non atteints (≤ 15 mg/j à M3, ≤ 5 à 10 mg/j à M6, sevrage à M12) en raison d'une activité persistante de la maladie,
- de rechute de l'ACG malgré un traitement bien conduit,
- de mauvaise tolérance à la corticothérapie (effet indésirable jugé inacceptable par le médecin et/ou le patient).

Celle-ci devient en revanche prioritaire en cas de haut risque de complication avec des corticoïdes, son utilisation dès le diagnostic de l'ACG peut alors être envisagée chez les patients avec :

- antécédent d'événement cardio-vasculaire majeur (infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, AVC, AOMI symptomatique, revascularisation coronarienne ou des artères des membres inférieurs) considéré comme non lié à l'ACG,
- ostéoporose fracturaire,
- antécédent de décompensation d'une pathologie psychiatrique sous corticoïdes,
- diabète compliqué,
- antécédent de corticothérapie prolongée (> 6 mois), quelle qu'en soit l'indication (cf. Figure 1).

Chez ces patients, la décroissance de la corticothérapie doit alors être accélérée et un délai < 6 mois est même envisageable avec le tocilizumab (avis d'expert).

Figure 1 : Algorithme thérapeutique d'une ACG nouvellement diagnostiquée



* Préférer la prednisone. Possibilité de bolus de méthylprednisolone (250-1000 mg, 1 à 3 jours si atteinte visuelle). Les auteurs du PNDS préconisent de ne pas dépasser la dose de 500 mg/j.

** Aucune amélioration n'est attendue concernant les complications ischémiques visuelles/neurologiques constituées.

*** Antécédent (ATCD) d'événement cardio-vasculaire (CV) majeur : infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, AVC, AOMI symptomatique, revascularisation coronarienne ou des artères des membres inférieurs, non lié à ACG.

**** Privilégier un sevrage à 6 mois voire un délai < 6 mois après avis d'expert.

La prévention des complications liées à la corticothérapie prolongée est donc essentielle, en particulier l'ostéoporose cortico-induite, l'augmentation du risque infectieux et le risque métabolique.

Prise en charge des rechutes de l'ACG

Les rechutes sont sensibles à la reprise ou à l'augmentation des doses de corticoïdes. **Il est donc recommandé de recourir à une corticothérapie en 1^{ère} intention.** Cependant, il faut **envisager un traitement d'épargne lorsque l'objectif de sevrage à 12 mois n'est pas atteignable.**

Il n'existe pas de recommandation sur le schéma d'augmentation de dose en cas de rechute :

- Les rechutes sévères nécessitent de fortes doses de corticoïdes, en général les mêmes que celles prescrites au diagnostic de la maladie. L'adjonction d'un traitement d'épargne est alors conseillée.
- Les autres rechutes peuvent être traitées par une faible augmentation des doses de prednisone (par exemple 15-20 mg/j suivis d'une décroissance rapide, ou à un ou deux paliers au-dessus de la dose à laquelle est survenue la rechute). En cas d'impossibilité de décroître la prednisone à une dose ≤ 5 mg/jour, l'adjonction d'un traitement d'épargne est recommandée.

En cas de rechute, la reprise du tocilizumab est efficace dans plus de 80 % des cas⁴. Toutefois, près de la moitié des patients rechutent après l'arrêt du tocilizumab^{16,17}.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RINVOQ (upadacitinib) sont les thérapeutiques utilisées dans le **traitement de l'artérite à cellules géantes chez les patients adultes.**

→ Traitements médicamenteux

Dans le traitement de l'ACG chez les adultes :

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation à savoir le traitement de l'artérite à cellules géantes chez les patients adultes.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Corticoïdes				
CORTANCYL* 1, 5, et 20 mg comprimés (prednisone) *et ses génériques Sanofi Aventis France	« (...) maladie de Horton (...) »	21/11/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
MEDROL* 4 et 16, mg comprimés ¹⁸ (méthylprednisolone) *et ses génériques	« (...) maladie de Horton (...) »	05/10/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet

¹⁶ Adler S, Reichenbach S, Gloor A, et al. Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis. Rheumatol Oxf Engl. 1 sept 2019;58(9):1639-43

¹⁷ Stone JH, Han J, Aringer M, et al. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial. Lancet Rheumatol. 1 mai 2021;3(5):e328-36

¹⁸ A noter que dans son avis de renouvellement d'inscription du 05/10/2016 de la spécialité MEDROL, la Commission a attribué à la présentation MEDROL 100 mg un SMR insuffisant dans les affections auto-immunes dont la maladie de Horton (ACG).

Pfizer				
SOLUPRED 5 et 20 mg comprimés (prednisolone) *et ses génériques Sanofi Aventis France	« (...) maladie de Horton (...) »	01/07/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
DECTANCYL 0,5 mg comprimés (dexaméthasone acétate) Sanofi Aventis France	« (...) maladie de Horton (...) »	21/01/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
CELESTENE* 0,05%, solution buvable et 2 mg comprimé dispersible (bétaméthasone) *et ses génériques MSD France	« (...) maladie de Horton (...) »	05/10/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
BETNESOL* 0,5 mg comprimés (phosphate disodique de bétaméthasone) *et ses génériques Alfasigma France	« (...) maladie de Horton (...) »	16/05/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet

Immunosuppresseurs

ROACTEMRA* 162 mg/0,9 ml solution injectable (tocilizumab) *et ses biosimilaires Roche	Traitement des patients adultes atteints d'arthrite à cellules géantes (ACG)	19/09/2018 (Extension d'indication)	Important dans l'ACG en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique : <ul style="list-style-type: none"> – en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ; – chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...). Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.	ASMR V dans la prise en charge de l'ACG en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique. Sans objet dans les autres situations cliniques.
---	--	--	--	---

Tous ces traitements sont pris en charge dans le périmètre de l'indication en France. Il convient de noter que :

- Les recommandations en vigueur^{4,11,15} préconisent l'utilisation hors AMM du méthotrexate (dans cette indication), comme traitement d'épargne cortisonique en alternative au tocilizumab. Le méthotrexate est donc considéré comme CCP de RINVOQ (upadacitinib) notamment dans les situations où l'épargne cortisonique est nécessaire (comorbidités sévères ou rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance) ;
- La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu une AMM le 18/09/2017 (extension d'indication dans l'artérite à cellules géantes). Le tocilizumab était donc disponible à la date de réalisation de l'étude de RINVOQ (upadacitinib) dans l'ACG (date de début d'inclusion : 24/01/2019).

Dans le périmètre restreint sollicité des patients adultes nécessitant une épargne cortisonique en association à une corticothérapie dégressive :

Les CCP sont le ROACTEMRA (tocilizumab) et ses biosimilaires, et les spécialités à base de méthotrexate (en alternative au tocilizumab, en 2ème intention).

→ Traitements non-médicamenteux

Certaines formes compliquées d'ACG nécessitent une prise en charge endovasculaire ou chirurgicale d'un anévrisme aortique. Ces traitements suivent les mêmes règles que celles appliquées aux situations non liées à une ACG. Hors urgence, la prise en charge endovasculaire ou chirurgicale d'un anévrisme doit être effectuée après contrôle du syndrome inflammatoire biologique. Une dissection aortique aiguë est une urgence thérapeutique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert :

- dans l'ACG par les alternatives disponibles : traitements par corticoïdes, ROACTEMRA (tocilizumab) et ses biosimilaires, et par le méthotrexate en seconde intention,
- chez les patients nécessitant une épargne cortisonique (périmètre revendiqué de prise en charge), par ROACTEMRA (tocilizumab) et ses biosimilaires, et par le méthotrexate en seconde intention.

Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de traitements d'épargne cortisonique efficaces pour prévenir les rechutes et bien tolérés, en particulier chez les patients exposés à un risque de complications liées à l'utilisation prolongée des corticoïdes, présentant des comorbidités sévères susceptibles de s'aggraver ou de se décompenser sous corticothérapie prolongée, ou ayant des rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou à une cortico-dépendance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de la demande d'inscription de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement de l'artérite à cellules géantes (ACG) repose essentiellement sur deux études :

- Une étude clinique SELECT-GCA de phase III, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez 428 patients atteints d'ACG **nouvellement diagnostiquée ou en rechute**, dont **l'objectif principal était de démontrer à 52 semaines la**

supériorité de l'efficacité de l'upadacitinib en association à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines (environ 6 mois), par rapport au placebo en association à une corticothérapie dégressive sur 52 semaines (environ 1 an). A noter que deux dosages d'upadacitinib (7,5 et 15 mg/j) ont été évalués mais seule la posologie de 15 mg/j a été retenue pour l'AMM. De fait, les résultats d'efficacité relatifs à la dose de 7,5 mg/j ne seront pas présentés.

- Une comparaison indirecte de type MAIC (*Matching-adjusted indirect comparison*) qui avait pour **objectif principal d'évaluer l'efficacité relative de l'upadacitinib par rapport au tocilizumab** chez les patients atteints d'une **d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute** et nécessitant une corticothérapie dégressive, en se basant sur deux études de phase 3 (études SELECT GCA et GIACTA¹⁹).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

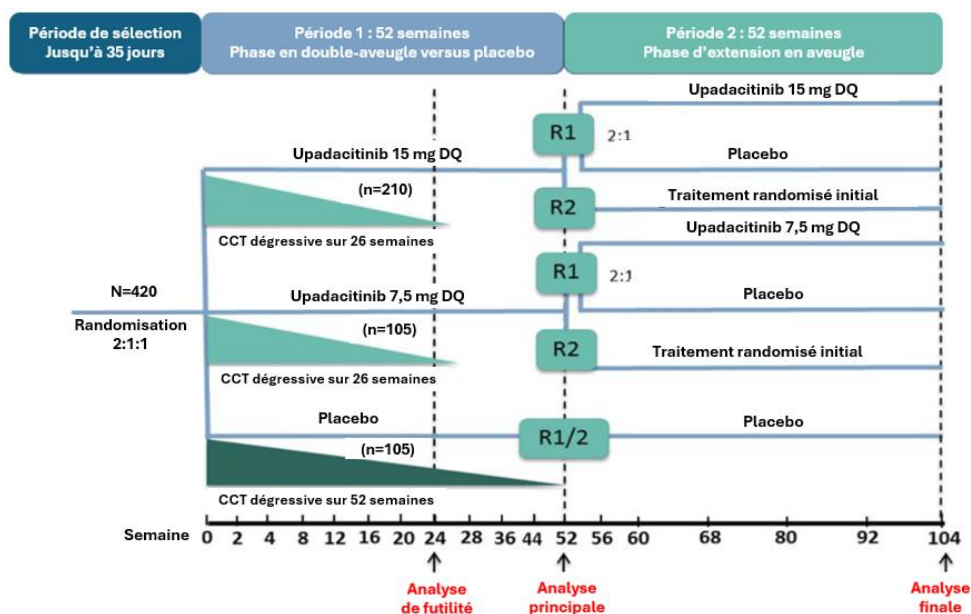
3.2.1 Etude SELECT-GCA²⁰

3.2.1.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

L'étude SELECT-GCA (étude M16-852, NCT03725202) est une étude multicentrique de phase III comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, en 3 bras parallèles selon un ratio 2:1:1 (upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7,5 mg, placebo) dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'upadacitinib en association à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines par rapport à une corticothérapie dégressive sur 52 semaines en termes de rémission prolongée à la semaine 52, chez des patients adultes atteints d'ACG après 1 an de traitement (52 semaines).

Figure 2 : Schéma de l'étude SELECT-GCA



DQ : dose quotidienne, CCT : corticothérapie dégressive, R1 : rémission prolongée pendant 24 semaines consécutives avant la semaine 52, R2 : rémission à la semaine 52 mais rémission prolongée pendant 24 semaines consécutives non atteinte. Source : figure 1 du rapport d'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

¹⁹ J.H. Stone et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 2017;337: 317-28.

²⁰ Blockmans D et al. A Phase 3 Trial of Upadacitinib for Giant-Cell Arteritis. New England Journal of Medicine. 28 mai 2025; 392(20):2013-24.

Une première période de sélection de 35 jours était prévue durant laquelle la prednisone/prednisolone était administrée en ouvert jusqu'à ce que la dose soit réduite à 20 mg/jour²¹. L'ACG devait être considérée comme cliniquement stable par l'investigateur afin de permettre l'instauration du schéma de décroissance cortisonique en période 1²².

En période 1, les patients ont été randomisés pour recevoir en double aveugle deux doses d'upadacitinib (avec décroissance de corticoïdes sur 26 semaines) ou un placebo (décroissance de corticoïdes sur 52 semaines). Les patients ayant respecté ce schéma étaient sans corticoïdes à la semaine 52.

A la semaine 52 :

- les patients sous upadacitinib en rémission prolongée (≥ 24 semaines consécutives) ont été re-randomisés (2:1) pour poursuivre en période 2 sous upadacitinib (même dose) ou sous placebo,
- les patients du bras placebo en rémission prolongée ont poursuivi le placebo,
- les patients sans signe d'ACG et sans corticoïdes mais n'ayant pas atteint 24 semaines consécutives de rémission ont poursuivi leur traitement initial,
- et tous les autres patients ont arrêté l'étude ; ils ont reçu une prise en charge selon le jugement de l'investigateur (incluant éventuellement le tocilizumab) mais ont poursuivi les visites prévues.

En période 2 (de 52 à 104 semaines), l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du maintien ou de l'arrêt de l'upadacitinib dans la prévention des rechutes²³. En cas de rechute, un suivi était prévu dans les 4 semaines ; en l'absence de rémission, le patient recevait un traitement (incluant éventuellement le tocilizumab), tout en poursuivant les visites prévues en période 2.

L'étude a débuté le 06/02/2019 (1^{er} patient inclus) et a été conduite dans 100 centres répartis dans 23 pays (dont 11 centres ouverts et 10 actifs en France, ayant inclus 23 patients). Les données présentées par le laboratoire sont issues d'une extraction des données pour l'analyse principale en date du 06/02/2024 avec un gel de base pour l'analyse finale en date d'avril 2025. Le laboratoire a également fourni les données issues d'une phase d'extension en aveugle à 104 semaines.

Traitements reçus

Un total de 428 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2:1:1)²⁴ pour recevoir lors de la période 1 :

- **Groupe upadacitinib 15 mg (n = 209), conformément à la posologie validée par l'AMM :**
 - une posologie d'upadacitinib 15 mg par voie orale une fois par jour en association à une corticothérapie dégressive de l'inclusion à la semaine 26,
- **Groupe upadacitinib 7,5 mg (n = 107), posologie non retenue dans le cadre de l'AMM :**
 - une posologie d'upadacitinib 7,5 mg par voie orale une fois par jour en association à une corticothérapie dégressive de l'inclusion à la semaine 26,
- **Groupe placebo (n = 112) :**
 - en association à une corticothérapie dégressive de l'inclusion à la semaine 52.

La randomisation a été stratifiée sur :

- la dose de corticoïdes à l'inclusion (prednisone ou prednisolone > 30 mg ou prednisone ou prednisolone ≤ 30 mg),

²¹ Les patients inclus devaient avoir reçu un traitement antérieur par corticoïdes pour ACG active à une dose ≥ 40 mg de prednisone (ou équivalent) avant l'inclusion et devaient recevoir ≥ 20 mg/j de prednisone (ou prednisolone) à l'inclusion.

²² La définition de cette stabilité était laissée à l'appréciation de l'investigateur.

²³ Une rechute (*flare*) était définie par la réapparition de signes ou symptômes d'ACG ou une VS > 30 mm/h attribuable à l'ACG, nécessitant une corticothérapie de secours en ouvert (prednisone ou prednisolone).

²⁴ Un effectif de 420 patients avec un ratio 2:1:1 (upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7,5 mg et placebo) a été défini pour obtenir une puissance d'au moins 90% afin de mettre en évidence une différence de 20% en termes de taux de rémission prolongée à la semaine 52 (critère de jugement principal) entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo (en supposant un taux de réponse de 40% dans le groupe placebo), en utilisant le test exact de Fisher, avec un alpha bilatéral de 0,05.

- l'utilisation antérieure d'un inhibiteur de l'IL-6 (oui ou non),
- le statut de la maladie à l'inclusion (ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute).

Les patients des trois groupes ont reçu une corticothérapie par prednisone ou prednisolone à 20, 30, 40 ou 60 mg une fois par jour. La dose initiale administrée a été déterminée par l'investigateur selon la sévérité de la maladie et les morbidités des patients. Celle-ci ne pouvait toutefois être inférieure à 20 mg/j. La prednisone/prednisolone devait être réduite selon un calendrier prédéfini sur 26 ou 52 semaines selon le groupe²⁵.

Les corticoïdes par voie inhalée ou nasale, utilisés pour des affections sous-jacentes, étaient autorisés, sous réserve d'une dose stable depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion. L'utilisation à court terme (≤ 10 jours) de corticoïdes était permise pour des affections autres que l'ACG (exacerbation d'asthme, BPCO, réaction allergique, infection grave ou prévention d'une insuffisance surrénalienne), dans la limite d'un total de 100 mg de prednisone (ou équivalent) par période de 52 semaines.

Les patients pouvaient également recevoir des traitements antiplaquettaires (aspirine ou clopidogrel), ainsi qu'une supplémentation en calcium et/ou des bisphosphonates.

Critères de jugement²⁶

Le critère de jugement principal²⁷ a été la proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52, définie par :

- l'absence de signes et symptômes d'ACG²⁸ de la semaine 12 à la semaine 52,
- le respect du schéma de décroissance corticoïde défini par le protocole.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (par hiérarchisation) sont présentés (Tableau 3) :

²⁵ Le schéma de décroissance cortisonique, défini en fonction de la dose initiale (20, 30, 40, 50 ou 60 mg), a comporté deux phases : une phase en ouvert pour les posologies ≥ 20 mg/j, dont la durée variait entre la semaine 1 et la semaine 6 selon la dose initiale, puis une phase en aveugle pour les posologies < 20 mg/j. Les patients avec une rechute ou qui ne pouvaient poursuivre la décroissance devaient interrompre celle-ci et recevoir un traitement de secours en ouvert par corticoïdes, à la discrétion de l'investigateur, tout en continuant à recevoir le traitement de l'étude en aveugle (upadacitinib ou placebo) pendant 52 semaines.

²⁶ Les critères de jugement (principal et secondaires) ont été contrôlés selon une procédure statistique prédéfinie, en commençant par l'évaluation du critère principal pour la dose de 15 mg d'upadacitinib, avec un seuil de significativité $\alpha = 0,05$. Les tests suivants ont été réalisés selon un schéma prédéfini de transfert de l' α pour gérer la multiplicité des analyses, incluant un transfert séquentiel au sein des critères pour chaque dose ainsi qu'un transfert entre les doses.

²⁷ L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population FAS à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) pour comparer le groupe upadacitinib 15mg au groupe placebo en fonction des facteurs de stratification. Pour les données manquantes une approche NRI-MI (*Non responder imputation – multiple imputation*) a été utilisée.

²⁸ Les signes et symptômes de l'ACG comprenaient : fièvre (> 38 °C), symptômes de PPR (raideur matinale et/ou douleurs des ceintures scapulaire et/ou pelvienne), céphalée localisée, sensibilité de l'artère temporale ou du cuir chevelu, signes ou symptômes visuels tels qu'une baisse de vision aiguë ou subaiguë due à une NOIAA, une vision trouble transitoire, douleur à la mâchoire ou à la bouche, claudication des membres nouvelle ou aggravée et autres manifestations jugées comme liées à une poussée d'ACG ou de PPR.

Tableau 3 : Ordre de la séquence hiérarchique pour le contrôle du risque alpha global des critères de jugement secondaires (étude SELECT-GCA)

Critères		Test
1	Proportion de patients en rémission prolongée complète ²⁹ à la semaine 52	Supériorité
2	Dose cumulée de corticoïdes entre l'inclusion et la semaine 52	Supériorité
3	Temps jusqu'à la première poussée ³⁰ à la semaine 52	Supériorité
4	Proportion de patients ayant eu au moins une poussée entre l'inclusion et la semaine 52	Supériorité
5	Proportion de patients en rémission complète ³¹ à la semaine 52	Supériorité
6	Proportion de patients en rémission complète à la semaine 24	Supériorité
7	Variation du score SF-36 (<i>Short-Form-36</i> , composante PCS) ³² à la semaine 52 par rapport à l'inclusion	Supériorité
8	Critère composé de 4 sous-critères :	Supériorité
8.1	– Nombre de poussées d'ACG par patient entre l'inclusion et la semaine 52,	
8.2	– Variation du score FACIT-F (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>) ³³ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion,	
8.3	– Sous-score TSQM (<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications</i>) ³⁴ de satisfaction globale à la semaine 52,	
8.4	– Taux d'événements indésirables jugés liés aux corticoïdes entre l'inclusion et la semaine 52 (EI/PA).	

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon :

- le genre (femme, homme),
- le groupe d'âge (< ou ≥ 65 ans ; ≥ 65 ans et < 75 ans, et ≥ 75 ans),
- l'IMC (< ou ≥ 25 kg/m² et < ou ≥ 30 kg/m²),
- le tabagisme (actuellement, ancien ou jamais fumeur),
- l'antécédent d'utilisation d'inhibiteurs IL-6 (oui ou non),
- le statut de l'ACG (ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute),
- la dose de corticoïdes à l'inclusion (> 30 mg ou ≤ 30 mg)
- et les antécédents de symptômes sans équivoque de PPR sans symptômes crâniens d'ACG (oui ou non).

²⁹ Une rémission prolongée complète était définie par :

- une absence de signes et symptômes d'ACG de la semaine 12 à la semaine 52,
- une normalisation de la VS entre la semaine 12 et la semaine 52 (<30 mm/h ; possibilité de VS ≥30 mm/h si élévation non imputable à l'ACG),
- la normalisation du taux de hs-CRP entre la semaine 12 et la semaine 52 (<1 mg/dL sans élévation [sur plus de deux visites consécutives] ou ≥ 1 mg/dL),
- et l'adhérence à la corticothérapie dégressive telle que définie dans le protocole.

³⁰ Une poussée était définie comme un événement identifié par l'investigateur comme étant une récurrence de signes ou de symptômes de l'ACG ou une VS ≥30 mm/h (imputable à l'ACG) et nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes.

³¹ Une rémission complète était définie par :

- une absence de signes et symptômes d'ACG,
- une normalisation de la VS (<30 mm/h ; possibilité de VS ≥30 mm/h si élévation non imputable à l'ACG),
- la normalisation du taux de hs-CRP (<1 mg/dL sans élévation [sur plus de deux visites consécutives] ou ≥ 1 mg/dL),
- et l'adhérence à la corticothérapie dégressive telle que définie dans le protocole.

³² Le score SF-36 est un questionnaire de 36 questions associées à l'état de santé du patient. Le score physique (*Physical Component Score*, PCS) regroupe 8 dimensions (fonctionnement physique, limitations liées à la santé physique, limitations liées à la santé émotionnelle, fonctionnement social, douleur, énergie/fatigue, bien-être émotionnel et état de santé général).

³³ Le score FACIT-F est une échelle évaluant la fatigue allant de 0 (état d'épuisement) à 52 (absence de fatigue).

³⁴ Le score TSQM est un questionnaire sur la satisfaction à l'égard des traitements pour les médicaments. Le score peut aller de 0 à 100. Un score plus élevé indique une plus grande satisfaction des patients.

Des tests statistiques d'interaction post-hoc ont été réalisés sur ces analyses mais n'étaient pas prévus au protocole ni au plan d'analyse statistique, et n'étaient donc pas disponibles à la date de gel de la base du 06/02/2024 (20/11/2024). Ces analyses sont néanmoins présentées à titre informatif.

Critères de sélection

Les patients inclus avaient ≥ 50 ans avec une ACG active³⁵, récente³⁶ ou en rechute³⁷ au cours des 8 semaines précédant l'inclusion, et cliniquement stable²² pour permettre au patient de débiter une corticothérapie dégressive. Les patients devaient tous avoir été précédemment traités par corticoïdes²¹.

Le diagnostic de l'ACG a été déterminé sur la base d'un antécédent de VS ≥ 50 mm/h ou un taux de hs-CRP/CRP $\geq 1,0$ mg/dL et la présence d'au moins l'un des critères suivants :

- présence de symptômes crâniens sans équivoque d'ACG (céphalée localisée récente, sensibilité du cuir chevelu, sensibilité ou pulsation diminuée de l'artère temporale, perte de vision liée à l'ischémie, douleur buccale ou de la mâchoire lors la mastication),
- présence de symptômes de PPR, définis comme des douleurs aux épaules et/ou de la ceinture pelvienne associées à une raideur matinale de type inflammatoire.

Les patients devaient avoir au moins :

- une biopsie d'artère temporale (BAT) montrant des signes caractéristiques d'ACG ou,
- une preuve de vascularite des gros vaisseaux par angiographie ou imagerie avec une vision en coupe (tels qu'imagerie par résonance magnétique [IRM], tomodensitométrie ou tomographie par émission de positon) évaluée par un radiologue qualifié et expérimenté dans l'évaluation des vascularites des gros vaisseaux, ou échographie des artères temporales évaluée par un médecin qualifié et expérimenté dans ce domaine.

Les patients ne devaient pas avoir reçu, dans les 4 semaines précédant l'inclusion, de traitement par anti-JAK, anti-IL-6 (dont tocilizumab) ou de corticothérapie pour une affection autre que l'ACG. Les patients ayant reçu un anti-IL-6 antérieurement ne devaient pas avoir eu de poussées au cours de ce traitement. Un traitement chronique par corticoïdes systémiques > 4 ans, ou ≤ 4 ans avec impossibilité de mettre en place une corticothérapie dégressive, constituait également un critère de non-inclusion.

Les autres critères de non-inclusion ont été :

- des antécédents d'infection active ou passée (zona, herpès, VIH, tuberculose, hépatite B ou C),
- des pathologies sous-jacentes : AVC dans les 6 derniers mois, infarctus du myocarde, pose de stent coronarien, pontage aorto-coronarien, une hypertension non contrôlée ou autre événement ischémique non lié à l'ACG, et
- un antécédent de perforation gastro-intestinale (hors appendicite ou lésion mécanique), une diverticulite, un risque accru de perforation gastro-intestinale selon l'investigateur, ou un syndrome de l'intestin court.

3.2.1.2 Résultats

Les effectifs des différentes populations d'analyse sont présentés ci-après :

- **Full Analysis Set 1 (FAS1, N = 428)** : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude en période 1.

³⁵ Une ACG active était définie par une VS ≥ 30 mm/h ou un taux de hsCRP/CR ≥ 1 mg/dL avec des symptômes crâniens sans équivoque d'ACG ou des symptômes crâniens sans équivoque de PPR, ou par une manifestation jugée par l'investigateur comme étant typique d'une ACG ou d'une PPR.

³⁶ Une ACG récente était définie par un diagnostic datant de moins de 8 semaines par rapport à l'inclusion.

³⁷ Une ACG en rechute était définie par une ACG active chez un patient ayant échoué à au moins une tentative de réduction du traitement par corticoïdes.

- **Per-Protocol (PP) Analysis Set** (N = 378) : population issue du FAS1 excluant les patients ayant présenté des déviations majeures du protocole susceptibles d'impacter le critère principal. Les critères finaux et l'exclusion des patients ont été déterminés avant la clôture de la base de données pour l'analyse principale. A noter que cette population d'analyse a été utilisée pour analyser le critère principal d'efficacité en analyse complémentaire.
- **Full Analysis Set 2 (FAS2)**, N=181) : ensemble des patients ayant obtenu une rémission pendant au moins 24 semaines consécutives avant la visite de la semaine 52 (fin de la période 1) et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude en période 2.

Période 1 (analyse principale, population FAS1)³⁸

Effectifs

La durée moyenne d'exposition au traitement au cours de la période 1 a été de 42 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg (299,6 jours) et de 41 semaines dans le groupe placebo (289,4 jours).

Parmi les 428 patients randomisés :

- Groupe upadacitinib 15 mg : 84,7% (177/209) ont terminé les 52 semaines de traitement et 74,2% (155/209) ont complété le traitement de l'étude en période 1.
- Groupe placebo : 76,8% (86/112) ont terminé les 52 semaines de traitement et 63,4% (71/112) ont complété le traitement de l'étude en période 1.

Au total, 81,3 % (348/428) des patients ont terminé la période 1, mais seulement 69,9% (299/428) ont complété le traitement à l'étude à la semaine 52.

S'agissant des arrêts de traitement en cours d'étude :

- Groupe upadacitinib 15 mg : 25,8% (54/209) des patients ont interrompu le traitement à l'étude en période 1. Ces arrêts de traitement ont principalement été motivés par la survenue d'un événement indésirable (EI) chez 32/209 patients (15,3%), le retrait du consentement chez 8 patients (3,8%) et un manque d'efficacité chez 7 patients (3,3%).
- Groupe placebo : 36,6% (41/112) des patients ont interrompu le traitement à l'étude en période 1. Ces arrêts de traitement ont principalement été motivés par la survenue d'un EI chez 23/112 patients (20,5%), et un manque d'efficacité chez 8 patients (7,1%).

Au total, les déviations majeures au protocole ont été fréquentes : elles ont concerné 29,4% des patients randomisés (126/428), 33% des patients du groupe placebo et 27,8% de ceux du groupe upadacitinib 15 mg. Parmi ces déviations :

- **20,5 % (23/112) des patients du groupe placebo et 18,2 % (38/209) du groupe upadacitinib 15 mg ont reçu un traitement concomitant non autorisé dans l'étude,**
- 8,9 % (10/112) et 1,9 % (4/209) des patients ont reçu le mauvais traitement ou une dose incorrecte,
- 7,1% (8/112) et 8,6 % (18/209) des patients inclus ne remplissaient pas les critères d'inclusion.

Population de l'étude

Caractéristiques démographiques

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes. La majorité étaient des femmes (73,1 %) et de type caucasien (93,7 %). L'âge médian des patients était

³⁸ L'analyse principale a inclus les données d'efficacité de l'ensemble des patients ayant complété la visite de la semaine 52 ou ayant interrompu prématurément l'étude avant la semaine 52 en période 1.

de 71-72 ans avec pour la grande majorité (81,8 %) un âge supérieur à 65 ans et pour près d'un tiers (32,7 %) supérieur à 75 ans.

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, on note que la moitié des patients avaient un IMC <25 (50,5 % au total), 13 à 16 % avaient un IMC > 30 (IMC moyen à l'inclusion de 25,4) et 57,2 % n'avait jamais fumé (environ 30 % étaient d'anciens fumeurs et près de 10% continuaient à fumer).

Caractéristiques de la maladie

Les principales caractéristiques des patients liées à ACG à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes. La majorité des patients (70,6 %) avaient une ACG nouvellement diagnostiquée et 29,4 % une ACG en rechute.

A l'inclusion, environ 41% des patients du groupe upadacitinib 15 mg et 40% de ceux du groupe placebo avaient un antécédent de BAT révélant les caractéristiques d'une ACG et respectivement 76 % et 73 % des patients avaient une preuve de vascularite des gros vaisseaux par angiographie ou imagerie transversale. La majorité des patients, soit 92,8% dans le groupe upadacitinib 15 mg et 83,9% dans le groupe placebo, avaient des antécédents de symptômes crâniens de l'ACG et respectivement 52,2 % et 61,6 % des antécédents de symptômes crâniens de PPR. La CRP moyenne était de 6,479 mg/L dans le groupe upadacitinib (groupes 15 mg + 7,5 mg) et de 5,701 mg/L dans le groupe placebo et la VS moyenne était respectivement de 19,7 mm/h et de 21,7 mm/h.

Traitements antérieurs et concomitants

Au total, la grande majorité des patients n'avaient pas reçu de traitements antérieurs d'épargne cortisonique lié à l'ACG :

- seuls 3,8 % des patients du groupe upadacitinib 15 mg et 6,3% des patients du groupe placebo avaient précédemment reçu du tocilizumab³⁹,
- et respectivement 8,1% et 6,3% avaient précédemment reçu du méthotrexate.

A l'inclusion, la dose médiane de corticoïdes était de 30 mg dans les deux groupes. Environ la moitié des patients (52 %) avaient une dose de corticoïdes à l'inclusion ≤ 30 mg.

Au cours de l'étude, 32,1 % (36/112) dans le groupe placebo et 34,9 % (73/209) dans le groupe upadacitinib 15 mg recevaient de manière concomitante de l'acide acétylsalicylique. Aucun patient du groupe placebo et 1 patient (0,5 %) du groupe upadacitinib 15 mg recevaient de manière concomitante du tocilizumab.

Les traitements antérieurs les plus fréquemment administrés étaient la prednisone (47,9%), la prednisolone (43,5%), et l'acide acétylsalicylique (29,7%). Au cours de l'étude, les patients continuaient de prendre leur traitement.

Résultats sur le critère de jugement principal

La proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52 en population ITT (FAS1) a été de 46,4% dans le groupe upadacitinib 15 mg contre 29,0% dans le groupe placebo, soit une différence ajustée statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib 15 mg de +17,1% (IC_{95%} [6,3 ; 27,8] ; p = 0,0019) (Tableau 4).

³⁹ Les patients précédemment traités par anti-IL6 ne devaient pas avoir eu de poussée de la maladie au cours du traitement.

Tableau 4 : Résultats sur la proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52 (population FAS1, imputation NRI-MI) – étude SELECT-GCA

	Upadacitinib 15 mg N = 209	Placebo N = 112	Différence vs placebo
Patients en rémission prolongée			
n (%)	97 (46,4)	33 (29,0)	Δ ajustée* = +17,1 %
IC95%	[39,6 ; 53,2]	[20,6 ; 37,5]	[6,3, 27,8], p = 0,0019

*différence ajustée sur les critères de stratification (la dose de CS à l'inclusion [≤ 30 mg ou > 30 mg] et le statut de la maladie à l'inclusion [nouvellement diagnostiqué ou en rechute]).

Source : tableau 6 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

Les résultats des analyses sur la population PP (différence ajustée statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib 15 mg de +17,0 %, IC_{95%} [5,6 ; 28,4] ; p = 0,0034) et sur les analyses en sous-groupes selon le statut de la maladie, la dose de corticoïdes à l'inclusion et chez les patients à risque cardiovasculaire sont cohérents avec ceux de la population globale.

L'analyse des composantes du critère de jugement principal est présentée ci-dessous :

Tableau 5 : Analyse des composantes de la rémission prolongée à la semaine 52 (population FAS1)

Composantes	Upadacitinib 15 mg N = 209	Placebo N = 112	Différence vs placebo
Absence de signes et symptômes d'ACG de la S12 à la S52 (NRI-MI)			
n (%)	97 (46,3)	33 (29,8)	Δ = +16,5 %
IC95%	[39,5 ; 53,1]	[21,0 ; 38,5]	[5,6 ; 27,4]
Respect du schéma de décroissance corticoïde (NRI)			
n (%)	122 (58,4)	44 (39,3)	Δ = +19,1 %
IC95%	[51,7 ; 65,0]	[30,2 ; 48,3]	[7,8 ; 30,3]

Source : tableau 8 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

Les tests d'interaction, dont les résultats sont non significatifs, suggèrent une homogénéité de l'effet du traitement selon les sous-groupes (Figure 6 en annexe).

Résultats des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha global

1. Rémission prolongée complète à la semaine 52

La proportion de patients en rémission prolongée complète de la semaine 12 à 52 a été de 37,1% dans le groupe upadacitinib 15 mg contre 16,1 % dans le groupe placebo, soit une différence ajustée significative en faveur de l'upadacitinib 15 mg de +20,7% (IC_{95%} [11,3 ; 30,2] ; p<0,0001) (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats sur la proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52 (population FAS1, imputation NRI-MI) – étude SELECT-GCA

	Upadacitinib 15 mg N = 209	Placebo N = 112	Différence vs placebo
Proportion de patients en rémission complète prolongée de la S12 à la S52 (%)			
N,	37,1	16,1	Δ ajustée* = +20,7 %
IC95%	[30,5 ; 43,7]	[9,3 ; 22,9]	[11,3 ; 30,2], p < 0,0001

*différence ajustée sur les critères de stratification (la dose de CS à l'inclusion [≤ 30 mg ou > 30 mg] et le statut de la maladie à l'inclusion [nouvellement diagnostiqué ou en rechute]).

Source : tableau 7 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

Les résultats des analyses en sous-groupes sont cohérents avec ceux dans la population globale selon le statut de la maladie et la dose de corticoïdes à l'inclusion. L'analyse des composantes du critère de jugement secondaire hiérarchisé de la rémission prolongée complète à la semaine 52 est présentée ci-dessous (Tableau 7).

Tableau 7 : Analyse des composantes de la rémission complète prolongée de la semaine 12 à la semaine 52 (FAS1)

Composantes	Upadacitinib 15 mg N = 209	Placebo N = 112	Différence vs placebo
Absence de signes et symptômes d'ACG de S12 à S52 (NRI-MI)			
n (%)	97 (46,3)	33 (29,8)	$\Delta = +16,5\%$
IC95%	[39,6 ; 53,1]	[21,3 ; 38,3]	[5,6 ; 27,4]
Normalisation de la VS de S12 à S52 (NRI-MI)			
n (%)	98 (47,0)	27 (23,8)	$\Delta = +23,1 \%$
IC95%	[40,1 ; 53,8]	[15,9 ; 31,8]	[12,7 ; 33,6]
Normalisation de la hsCRP de S12 à S52 (NRI-MI)			
n (%)	110 (52,6)	28 (25,0)	$\Delta = +27,6 \%$
IC95%	[45,9 ; 59,4]	[17,0 ; 33,0]	[17,0 ; 38,1]
Respect du schéma de décroissance corticoïde (NRI)			
n (%)	122 (58,4)	44 (39,3)	$\Delta = +19,1 \%$
IC95%	[51,7 ; 65,0]	[30,2 ; 48,3]	[7,8 ; 30,3]

Source : tableau 14.2__3.2 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

2. Autres critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité de l'upadacitinib 15 mg a été démontrée par rapport au placebo sur les 8 autres critères de jugement secondaires hiérarchisés (Tableau 8). Toutefois, étant donné qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'upadacitinib 15 mg et le placebo en termes de différence sur le sous-score TSQM de satisfaction globale à la semaine 52 (critère 8.3), l'analyse des critères hiérarchisés suivants a été interrompue. Ce critère, ainsi que le taux d'événements indésirables considérés liés aux corticoïdes entre l'inclusion et la semaine 52 (critère 8.4), devenus exploratoires, ne sont donc pas décrits.

Tableau 8 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS1) – étude SELECT-GCA

Critère de jugement	Upadacitinib 15 mg N = 209	Placebo N = 112
Critère n°2 : Dose cumulée de corticoïdes entre l'inclusion et la semaine 52		
mg, [IC95%]	1 615,0 [1 615,0 ; 1 635,0]	2 882,0 [2 762,0 ; 3 253,0]
p	<0,0001	
Critère n°3 : Temps jusqu'à la première poussée à la semaine 52		
jours, [IC95%]	NE [NE, NE]	323,0 [249,00 ; NE]
HR, [IC95%] ; p	HR = 0,57 [0,399 ; 0,826] ; p = 0,0025	
Critère n°4 : Proportion de patients ayant eu au moins une poussée entre l'inclusion et la semaine 52		
%, [IC95%]	34,3 [27,4 ; 42,4]	55,6 [42,9 ; 69,2]
OR, [IC95%] ; p	OR = 0,47 [0,29 ; 0,74] ; p = 0,0014	

Critère n°5 : Proportion de patients en rémission complète à la semaine 52

%, [IC _{95%}]	50,2 [43,4 ; 57,1]	19,6 [12,3 ; 27,0]
différence, [IC _{95%}] ; p	Δ ajustée = 30,3 [20,4 ; 40,2] ; p = 0,0002	
Critère n°6 : Proportion de patients en rémission complète à la semaine 24		
%, [IC _{95%}]	57,2 [50,5 ; 64,0]	36,1 [27,2 ; 45,1]
différence, [IC _{95%}] ; p	Δ ajustée = 20,8 [9,7 ; 31,9] ; p = 0,0002	
Critère n°7 : Variation du score SF-36 (composante PCS) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion		
variation, [IC _{95%}]	2,46 [1,17 ; 3,76]	-1,29 [-3,31 ; 0,73]
DMMC, [IC _{95%}] ; p	3,75 [1,39 ; 6,11] ; p = 0,0019	
Critère n°8.1 : Nombre de poussée d'ACG par patient entre l'inclusion et la semaine 52		
nombre de poussées, [IC _{95%}]	0,4 [0,3 ; 0,5]	0,7 [0,5 ; 0,9]
rapport des taux, [IC _{95%}] ; p	0,6 [0,4 ; 0,8] ; p = 0,001	
Critère n°8.2 : Variation du score FACIT-F à la semaine 52 par rapport à l'inclusion		
variation, [IC _{95%}]	1,7 [0,18 ; 3,14]	-2,4 [-4,71 ; -0,07]
DMMC, [IC _{95%}] ; p	4,0 [1,33 ; 6,76] ; p = 0,0036	

DMMC : différence moyenne des moindres carrés, NE : non évalué/non estimable, HR : hazard ratio, OR : odds ratio. Source : tableau 7 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

Période 2 (population FAS2)

Le laboratoire a soumis les résultats du suivi en aveugle à 104 semaines issus de l'analyse terminale de la période 2 avec un gel de base en date d'avril 2025. **Il s'agit d'analyses sur une population sélectionnée des seuls répondeurs à la période 1 (rémission \geq 24 semaines consécutives) et n'étant plus sous corticothérapie (population FAS2).**

Les résultats des analyses d'efficacité issues de cette population sont exploratoires et sont présentés à titre informatif.

Au total, parmi les 428 malades inclus dans la période 1, 181 (42,3 %) ont poursuivi en période 2 :

- 32,5 % (68/209) du groupe upadacitinib 15 mg de la période 1 ont poursuivi le traitement⁴⁰ (groupe UPA 15 + 26 WK CS-T / UPA 15),
- 16,7 % (35/209) du groupe upadacitinib 15 mg de la période 1 sont passés sous placebo⁴⁰ (groupe UPA 15 + 26 WK CS-T / PBO),
- 30,4 % (34/112) du groupe placebo l'ont poursuivi (groupe PBO + 52 WK CS-T / PBO).

Parmi ces 181 patients, 164 (90,6 %) ont terminé la période 2 à la date d'extraction des données.

La durée médiane d'exposition était de 728 jours dans les deux groupes.

Résultats d'efficacité exploratoires à 104 semaines

Les résultats ont suggéré une efficacité en faveur des patients ayant poursuivi l'upadacitinib 15 mg :

- sur le maintien de la rémission entre la semaine 52 et 104 (67,3 %) par rapport aux patients ayant poursuivi le placebo (55,9 %) et ayant reçu initialement l'upadacitinib 15 mg puis le placebo (28,6 %),
- sur le maintien de la rémission complète à la semaine 104 (71,9 %) par rapport aux patients ayant poursuivi le placebo (61,8 %) et aux patients ayant reçu initialement l'upadacitinib 15 mg puis le placebo (20 %),

⁴⁰ Les patients sous upadacitinib en rémission prolongée (\geq 24 semaines consécutives) ont été re-randomisés (2:1) pour poursuivre en période 2 sous upadacitinib (même dose) ou sous placebo.

- sur l'exposition cumulative moyenne aux corticoïdes au cours de la période 2 (139,2 mg) par rapport aux patients ayant poursuivi le placebo (567 mg) et ayant reçu initialement l'upadacitinib 15 mg puis le placebo (1532,6 mg), et sur l'exposition cumulative totale (périodes 1 et 2) avec 1437,4 mg dans le groupe ayant poursuivi l'upadacitinib 15 mg contre 3113,7 mg dans le groupe poursuivi le placebo et 2779,4 mg dans le groupe ayant reçu initialement l'upadacitinib 15 mg puis le placebo,
- et sur la proportion de patients ayant présenté au moins une rechute de la semaine 52 à 104 (15,5 %) par rapport aux patients ayant poursuivi le placebo (21,3 %) et aux patients ayant reçu initialement l'upadacitinib 15 mg puis le placebo (59,1 %).

Toutefois, aucune différence n'a été observée sur le temps jusqu'à la première rechute de la semaine 52 à 104 entre les patients ayant poursuivi l'upadacitinib 15 mg (médiane non atteinte) et ceux ayant poursuivi le placebo (médiane non atteinte). La durée médiane sans rechute a été de 129 jours chez les patients initialement traités par upadacitinib 15 mg puis ayant reçu le placebo.

Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence au regard des limites discutées au paragraphe 4 (Discussion).

Qualité de vie ou *Patient Reported Outcome* (PRO)

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude SELECT-GCA dans des analyses hiérarchisées utilisant les questionnaires SF-36, FACIT-Fatigue⁴¹.

Questionnaire SF-36

Le SF-36 est un score de qualité de vie liée à la santé, composé de 36 questions couvrant 8 dimensions. Ces 8 dimensions alimentent deux scores composites :

- le PCS (composante *Physical Component Score*, qualité de vie physique),
- le MCS (composante *Mental Component Score*, qualité de vie psychique).

Dans l'étude SELECT-GCA, seul le PCS a été retenu. Il est calculé à partir de 4 dimensions : fonctionnement physique, limitations liées au fonctionnement physique, douleur et santé générale. Le score varie de 0 à 100, un score plus élevé traduisant une meilleure qualité de vie physique liée à la santé. Ce score a précédemment été utilisé dans des essais cliniques portant sur l'ACG^{42,43}.

L'étude SELECT-GCA a démontré une différence statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo sur le score SF-36 à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°7) avec une différence de +3,75 (IC_{95%} [1,39 ; 6,11] ; p = 0,0019). La pertinence clinique de cette différence est néanmoins discutable (cf. Discussion).

Questionnaire FACIT-Fatigue

L'échelle FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) est basée sur un questionnaire (13 items) visant à évaluer la gestion des symptômes de fatigue en cas de maladie chronique. Le patient évalue lui-même sa fatigue et son impact sur ses activités la vie quotidienne au cours des 7 jours précédents. Chaque item est coté sur une échelle de 5 points : 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup).

⁴¹ La satisfaction des patients a également été évaluée à travers le sous-score TSQM de satisfaction globale à la semaine 52 (critère hiérarchisé 8.3) mais aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'upadacitinib 15 mg et le placebo, interrompant l'analyse de ce critère dans la chaîne hiérarchique.

⁴² Jobard S, Magnant J, Blasco H, et al. Quality of life of patients treated for giant cell arteritis: a case-control study. 2017;36(9):2055-62.

⁴³ Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). Clin Exp Rheumatol. 2001;19(5):495-501.

Le score total va de 0 à 52, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie (plus le score est élevé plus le niveau de fatigue est faible).

Dans l'étude SELECT-GCA, il a été démontré une différence statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo sur le score FACIT-Fatigue à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire hiérarchisé n°8.2) avec une différence de +4,0 (IC95% [1,33 ; 6,76] ; p = 0,0036).

3.2.2 Comparaison indirecte (MAIC) entre upadacitinib et tocilizumab

3.2.2.1 Méthode

L'objectif de cette comparaison indirecte ajustée par appariement était d'évaluer l'efficacité clinique de l'upadacitinib par rapport au tocilizumab chez les patients atteints d'ACG. Une revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'identifier les données cliniques robustes (essais contrôlés randomisés) permettant d'évaluer l'efficacité des traitements chez les patients atteints d'ACG, incluant des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute.

La recherche a été réalisée entre la date de création de la base de données jusqu'au 02/04/2024. Les données de deux essais randomisés en double aveugle contre placebo ont été sélectionnées par une revue de la littérature (Tableau 9) :

- des données individuelles de l'essai SELECT-GCA pour l'évaluation de l'upadacitinib (UPA),
- des données agrégées de l'essai GIACTA pour l'évaluation du tocilizumab (TCZ)⁴⁴.

Tableau 9 : études utilisées pour la comparaison indirecte de type MAIC évaluant upadacitinib vs tocilizumab

Essai	Type	Bras	Taille d'échantillon
SELECT GCA	Données individuelles (<i>Individual Patient Data</i> , IPD)	UPA 15 mg	209
		Placebo	112
GIACTA	Données agrégées (<i>Aggregate Data</i> , AD)	TCZ QW	100
		Placebo	51

Un ancrage sur le placebo en comparateur commun a été réalisé (sous réserve d'une même durée de décroissance des corticoïdes). L'ancrage sur le placebo devait dépendre de la possibilité d'obtenir les mêmes critères de jugement dans les groupes après pondération. Pour le critère de dose cumulée de corticoïdes, non disponible dans le groupe placebo de l'essai GIACTA, une MAIC non ancrée était prévue d'emblée par le protocole.

Pour la dose cumulée de corticoïdes, seules des MAIC non ancrées ont été conduites. Aucune mention de facteurs pronostiques supplémentaires, pourtant requis en l'absence d'ancrage, n'a été rapportée. Les analyses ont semblé utiliser les mêmes scores et poids quel que soit le critère de jugement et la population étudiée.

Les critères de jugement (tous considérés comme principaux dans le protocole) étaient :

- la rémission prolongée complète⁴⁵ (incluant la normalisation du taux de CRP),

⁴⁴ Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849. PMID: 28745999.

⁴⁵ Définie par l'absence de signes et/ou symptômes d'ACG et/ou une VS < 30 mm/h après induction d'une rémission et normalisation du taux de CRP < 1 mg/dL dans les 12 semaines suivant le début de l'étude jusqu'à la semaine 52. Les patients devaient avoir suivi et adhéré à une corticothérapie dégressive définie par le protocole.

- la rémission prolongée⁴⁶,
- la proportion de patients ayant eu au moins une poussée,
- la dose cumulée de corticoïdes,
- le temps jusqu'à la première poussée de la maladie.

La dose cumulée moyenne de corticoïdes n'ayant pas été rapportée dans l'essai GIIACTA, la médiane observée dans le groupe tocilizumab avait été recodée en une variable binaire, correspondant à 50 % des sujets ayant reçu une dose cumulée de corticoïdes supérieure à la dose médiane rapportée.

Tous les critères ont été analysés sous forme binaire (en « tout ou rien »), supposant une durée de suivi identique, à l'exception du délai avant poussée, analysé sur données individuelles reconstruites après digitalisation des courbes de survie issues de la publication. Les données manquantes ont été considérées comme des échecs.

Les facteurs de confusion et modificateurs d'effet potentiels ont été recherchés par une revue de la littérature (qui n'a pas été retrouvée), une évaluation des données disponibles et avis d'experts. Six facteurs ont été retenus : âge, sexe, origine ethnique, caractère de novo ou récidive de l'ACG, présence de signes et symptômes crâniens, et symptômes de pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR).

L'évaluation des différences entre groupes avant pondération a reposé sur des tests t de Student, peu recommandés en raison de leur dépendance à la taille des échantillons.

L'inférence correspondait à une comparaison entre upadacitinib et tocilizumab, prescrits à des patients ayant les caractéristiques des malades de GIIACTA (estimand = effet moyen chez les contrôles, ATC). Les analyses ont été conduites globalement, puis par sous-populations (de novo et récidive), mais en appliquant les mêmes poids.

Des analyses de sensibilité prévoyaient d'utiliser un choix alternatif de covariables et une MAIC non ancrée pour le critère du délai de poussée.

3.2.2.2 Résultats

Caractéristiques des populations

Avant pondération, des différences notables existaient entre les populations (

⁴⁶ Définie par l'absence de signes et/ou symptômes d'ACG et/ou une VS < 30 mm/h après induction d'une rémission dans les 12 semaines suivant le début de l'étude jusqu'à la semaine 52. Les patients doivent avoir suivi et adhéré à une corticothérapie dégressive définie par le protocole.

Tableau 10), en particulier sur :

- la forme de la maladie (l'essai GIACTA ayant inclus de manière équilibrée des patients nouvellement diagnostiqués et en rechute, alors que l'essai SELECT-GCA incluait majoritairement des patients nouvellement diagnostiqués),
- la présence de symptômes de pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), plus fréquents dans l'essai GIACTA.

Tableau 10 : Différence des caractéristiques des populations inclus entre les essais SELECT GCA et GIACTA avant pondération

Etude SELECT GCA (1:1)		Etude GIACTA (2:1)	
UPA 15 mg + décroissance CS sur 26 semaines N = 209	PBO + décroissance CS sur 52 semaines N = 112	TCZ QW N = 100	PBO + décroissance CS sur 52 semaines N = 51
Moyenne d'âge (années)			
70,8	71,6	69,5	67,8
Proportions de femmes (%)			
74,6 %	68,8 %	78 %	73 %
Pourcentage de caucasiens (%)			
95,2 %	92 %	96 %	96 %
Proportions d'ACG nouvellement diagnostiquée (%)			
70,8 %	67,9 %	47 %	45 %
Proportions d'ACG en rechute (%)			
29,2 %	32,1 %	53 %	55 %
Pourcentage de signes ou symptômes crâniens (%)			
83,9 %	92,8 %	78 %	78 %
Pourcentage de symptômes de pseudo-polyarthrite rhizomélique (%)			
52,2 %	61,6 %	59 %	68,6 %

UPA : upadacitinib ; PBO : placebo ; CS Taper : décroissance progressive des corticoïdes ; TCZ QW : tocilizumab une fois par semaine

Après pondération, les six facteurs retenus des patients traités et contrôlés de SELECT-GCA étaient similaires à ceux des groupes tocilizumab et placebo de GIACTA.

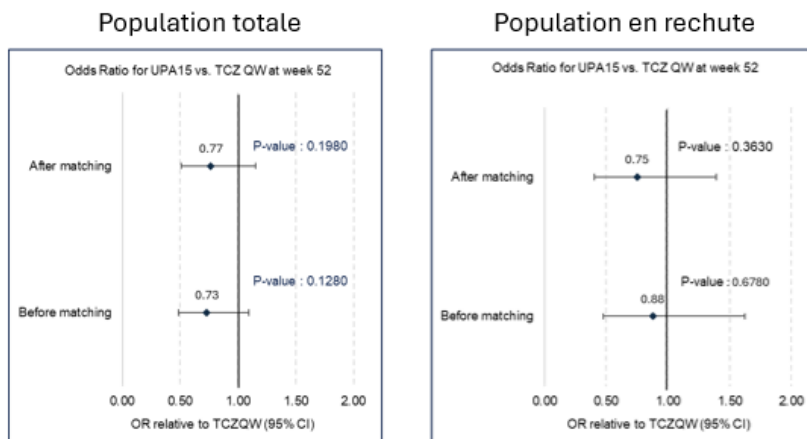
La taille d'échantillon effective n'a pas été fournie, sauf pour le critère du délai de poussée dans la MAIC ancrée (ESS de 45 vs 28), ne permettant pas de s'assurer de la pertinence de ces analyses, notamment chez les malades en rechute (initialement 36+32 malades de l'essai SELECT, et 53+27 de l'essai GIACTA). Un ESS réduit reflète un faible recouvrement entre la population pondérée (SELECT-GCA) et la population contrôle (GIACTA), suggérant l'existence de poids extrêmes et donc des estimations instables et peu valides. Dans ce cas, la pertinence d'une MAIC peut être remise en question.

Résultats sur les critères de jugement principaux

Globalement, aucune différence n'a été mise en évidence entre l'upadacitinib et le tocilizumab sur les critères de jugement analysés :

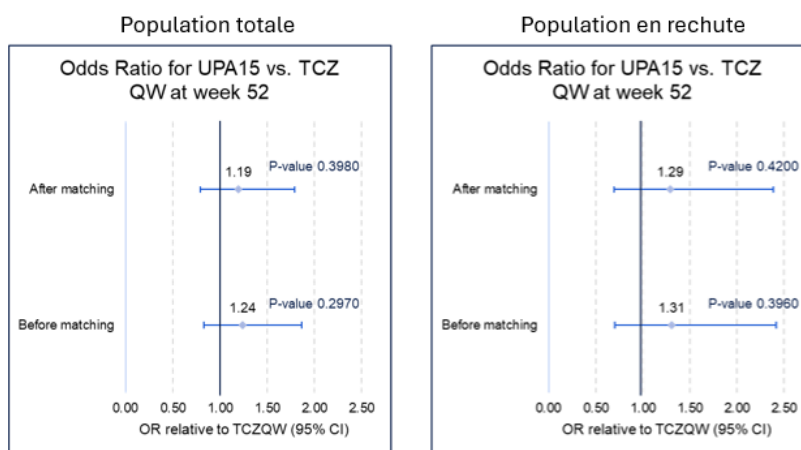
- Rémission prolongée complète (incluant une normalisation du taux de CRP) : OR ajusté de 0,77 (IC_{95%} [0,51 ; 1,17]) entre les groupes upadacitinib et tocilizumab.
 - Dans le sous-groupe de patients en rechute, les résultats ont été similaires (OR_{ajusté} = 0,75 ; IC_{95%} [0,41 ; 1,39]) (Figure 3).

Figure 3 : Rémission prolongée complète (incluant la normalisation du taux de CRP) – MAIC



- Rémission prolongée (excluant une normalisation du taux de CRP) : OR ajusté de 0,91 (IC_{95%} [0,6 ; 1,36]) entre les groupes upadacitinib et tocilizumab.
- Proportion de patients ayant eu au moins une poussée : OR ajusté de 1,19 (IC_{95%} [0,79 ; 1,79]).
 - Dans le sous-groupe de patients en rechute, les résultats ont été similaires (OR_{ajusté} = 1,29 ; IC_{95%} [0,70 ; 2,39]) (Figure 4).

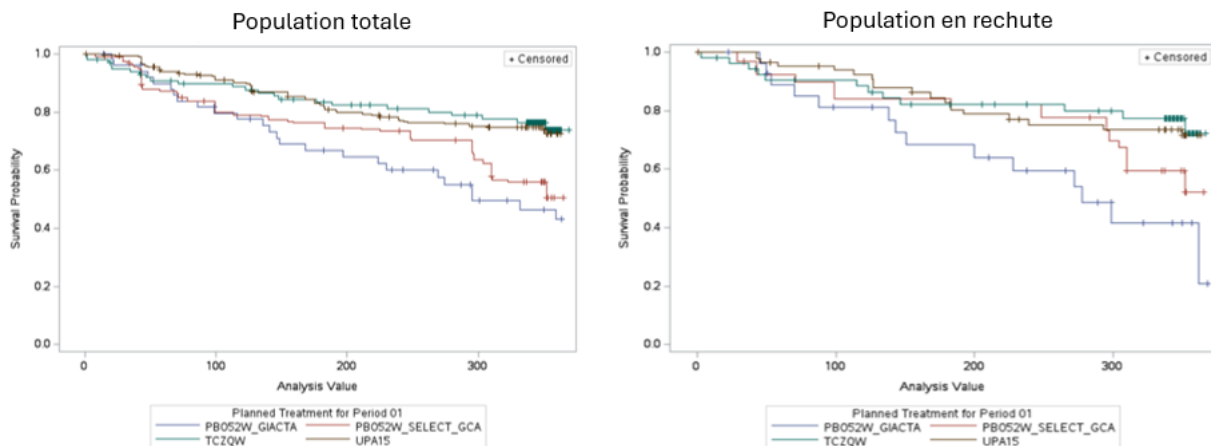
Figure 4 : Patients ayant eu au moins une poussée – MAIC



Source : figure 3 du rapport d'étude de la MAIC.

- Temps jusqu'à la première poussée : HR ajusté de 1,34 (IC_{95%} [0,63 ; 2,82]) entre les groupes upadacitinib et tocilizumab (Figure 5).
 - Dans le sous-groupe de patients en rechute, les résultats ont été similaires (HR_{ajusté}=1,80 ; IC_{95%} [0,60 ; 5,39]).

Figure 5 : Courbe Kaplan Meier du temps jusqu'à la première poussée – résultats d'analyse « ancrée » après appariement - MAIC



Source : figure 6b et figure 10b du rapport d'étude de la MAIC.

Ces résultats sont cependant limités par plusieurs réserves méthodologiques discutées au paragraphe 4 (Discussion).

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude SELECT-GCA

Les effectifs des différentes populations d'analyse de la tolérance sont présentés ci-après⁴⁷ :

- **Safety Analysis Set 1 (SS1)** : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude en période 1 ;
- **Safety Analysis Set 2 (SS2)** : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude en période 2.
- **Long-Term Safety Analysis Set (SS_LT)** : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude en période 1 et ayant poursuivi le même traitement en période 2.

Au total, 316 patients ont reçu au moins une dose d'upadacitinib au cours de la période 1 (soit 266,5 patients-années [PA]), dont 209 patients ayant reçu au moins une dose d'upadacitinib 15 mg (178,1 PA). Un total de 92 patients du groupe upadacitinib 15 mg et 39 patients du groupe upadacitinib 7,5 mg ont poursuivi le traitement avec la même dose de médicament à l'étude en période 2.

Tolérance générale

Population SS1 (52 semaines) :

Au cours de la période 1, la majorité des patients a rapporté au moins un EI : 96,7 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et 94,6 % dans le groupe placebo (Tableau 11) :

- La proportion de patients ayant rapporté des EI de grade ≥ 3 (31,1 % vs 27,7 %) et des EI graves (EIG) (23,0 % vs 21,4 %) a été similaire entre les deux groupes.

Quatre décès sont survenus au cours de l'étude : 2 dans chaque groupe (1,0 % contre 1,8 %).

⁴⁷ Dans les populations d'analyse de sécurité (SS1 ou SS_LT), les patients ont été classés selon le traitement reçu, indépendamment du traitement attribué par randomisation. Les synthèses des résultats de sécurité des populations SS1 et SS_LT incluaient uniquement les patients ayant poursuivi la même dose au cours des deux périodes.

Tableau 11 : Tolérance générale (Populations SS1) – étude SELECT-GCA

N (%)	Upadacitinib 15 mg N = 209	Placebo N = 112	Différence vs placebo %, (IC 95%)
Patients ayant eu au moins un EI	202 (96,7)	106 (94,6)	2,0 (-2,8 ; 6,8)
EI avec probabilité raisonnable d'être liés à l'upadacitinib (ou placebo apparié)	110 (52,6)	49 (43,8)	8,9 (-2,5 ; 20,3)
EI avec probabilité raisonnable d'être liés à la prednisone/corticothérapie (ou placebo apparié)	138 (66,0)	65 (58,0)	8,0 (-3,2 ; 19,2)
EI de grade ≥ 3	65 (31,1)	31 (27,7)	3,4 (-7,0 ; 13,8)
EI graves	48 (23,0)	24 (21,4)	1,5 (-8,0 ; 11,0)
EI ayant conduit à l'arrêt de l'upadacitinib (ou placebo apparié)	36 (17,2)	29 (25,9)	-8,7 (-18,3 ; 0,9)
EI ayant conduit au décès	2 (1,0)	2 (1,8)	-0,8 (-3,6 ; 2,0)

Source : tableau 14.3__1.1.1.1 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

Les événements indésirables émergents sous traitement (TEAE) les plus fréquents ont été les infections, rapportées légèrement plus souvent dans le groupe upadacitinib 15 mg (63,2 % contre 58,9 %). Les TEAE les plus fréquents (≥ 5 % des patients dans au moins un groupe) ont été : l'exacerbation de l'ACG (23 % contre 31,3 %), les céphalées (16,3 % contre 11,6 %), l'hypertension (13,4 % contre 11,6 %), le COVID-19 (13,4 % contre 10,7 %), les arthralgies (13,9 % contre 13,4 %), ou encore les infections urinaires (10 % contre 16,1 %). Les taux globaux de MTEV (maladies thromboemboliques veineuses) ont comparables entre les groupes upadacitinib 15 mg et placebo. Les œdèmes périphériques, qui ont touché 7,7% des patients du groupe upadacitinib 15 mg contre 2,7 % dans le groupe placebo, ont été retenus par l'EMA comme réactions indésirables médicamenteuses dans le cadre de l'AMM⁴⁸.

La tolérance générale de l'upadacitinib a semblé similaire dans les différents groupes d'âge (< 65 ans, 65-75 ans et ≥ 75 ans) (Tableau 12).

Tableau 12 : Tolérance générale selon le groupe d'âge (Populations SS1) – étude SELECT-GCA

N (%)	Upadacitinib 15 mg N = 42	Placebo N = 17	Upadacitinib 15 mg N = 102	Placebo N = 59	Upadacitinib 15 mg N = 65	Placebo N = 36
	< 65 ans		≥ 65 et < 75 ans		≥ 75 ans	
Patients avec au moins un EI	41 (97,6)	16 (94,1)	101 (99,0)	56 (94,9)	60 (92,3)	34 (94,4)
EI avec probabilité raisonnable d'être liés à l'upadacitinib (ou placebo apparié)	22 (52,4)	7 (41,2)	52 (51,0)	27 (45,8)	36 (55,4)	15 (41,7)
EI avec probabilité raisonnable d'être liés à la prednisone/corticothérapie (ou placebo apparié)	28 (66,7)	9 (52,9)	73 (71,6)	35 (59,3)	37 (56,9)	21 (58,3)
EI grade ≥ 3	12 (28,6)	2 (11,8)	31 (30,4)	13 (22,0)	22 (33,8)	16 (44,4)
EI graves	9 (21,4)	1 (5,9)	21 (20,6)	12 (20,3)	18 (27,7)	11 (30,6)
EI ayant conduit à l'arrêt de l'upadacitinib (ou placebo apparié)	8 (19,0)	2 (11,8)	15 (14,7)	17 (28,8)	13 (20,0)	10 (27,8)
Décès liés aux EI	0	0	1 (1,0)	0	1 (1,5)	2 (5,6)

Source : tableau 14.3__1.1.1.3 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.

⁴⁸ [EMA. Rinvoq : EPAR - public assessment report. 27 February 2025.](#)

Concernant les événements indésirables considérés comme liés au traitement, une proportion plus importante a été observée dans le groupe upadacitinib 15 mg (52,6%) comparé au groupe placebo (43,8%). Les EI rapportés chez plus de ≥4% des patients ont été les aggravations de l'ACG (4,8% contre 9,8% dans le groupe placebo) et les infections des voies urinaires (4,3% contre 4,5%).

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP), les différences entre les deux groupes de traitements ont été de moins de 1% dans la majorité des cas. Les EIIP les plus fréquents (différence ≥ 2 % entre les groupes) ont été :

- dans le groupe upadacitinib 15 mg par rapport au placebo : le zona (5,3% vs 2,7%), l'anémie (6,7% vs 2,7%), et l'élévation des CPK (2,9% vs 0%),
- dans le groupe placebo : les infections graves (5,7% vs 10,7%).

Aucun cas de lymphome, perforations gastro-intestinales, tuberculose active, évènement cardiovasculaire majeur ou neutropénie n'a été rapporté dans le groupe upadacitinib 15 mg.

Population SS_LT :

Les résultats observés au cours de la période 2 ont été globalement similaires à ceux de la période 1. Les proportions de patients ayant des EI de grade ≥ 3, des EIG ou ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été inférieures à celles rapportées en période 1. À long terme, la proportion d'EIG a été plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe upadacitinib 15 mg.

Les proportions d'infections (75,0 % vs 74,4 %), d'affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (65,2 % vs 67,4 %) ainsi que d'infections à COVID-19 (26,1 % vs 25,6 %) ont été similaires dans les deux groupes. Les céphalées ont été plus fréquentes dans le groupe upadacitinib 15 mg (20,7 % vs 14,0 %), et les aggravations d'ACG (18,5 % vs 23,3 %) et les arthralgies (25,0 % vs 30,2 %) plus fréquentes dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté durant la période 2.

Concernant les événements indésirables considérés comme liés au traitement, les résultats observés ont été globalement similaires à ceux de la période 1. Les infections des voies urinaires ont été plus fréquentes au long cours dans le groupe placebo (2,9 EI/100PA vs 5,5 EI/100PA).

Concernant les EIIP, le nombre d'EIIP a été supérieur dans le groupe upadacitinib 15 mg. Les EIIP les plus fréquemment rapportés dans ce groupe ont été les anémies (7,0 EI/100 PA contre 5,5), les tumeurs (4,7 EI/100 PA contre 2,8), les élévations de CPK (4,7 EI/100 PA contre 0 dans le groupe placebo) et le zona (4,1 EI/100 PA contre 2,8 dans le groupe placebo).

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

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 16.0, janvier 2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose - Zona - Cancer cutané non-mélanome - Perforation gastro-intestinale
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs malignes (hors cancer cutané non-mélanome) - Évènement indésirable cardiovasculaire majeur - Événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) - Lésion hépatique d'origine médicamenteuse - Malformation fœtale après une exposition in utero - Fractures
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les personnes très âgées (75 ans et plus)

- Utilisation chez des patients présentant une preuve d'infection chronique par l'hépatite B ou l'hépatite C non traitée
- Utilisation chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée
- Utilisation chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère
- Tolérance à long terme
- Tolérance à long terme chez les adolescents atteints de dermatite atopique

3.3.3 Données issues des PSUR

Les PSUR fournis par le laboratoire couvrent la période 16 février 2023 au 15 août 2024. RINVOQ (upadacitinib) a obtenu sa première AMM aux États-Unis le 16 août 2019 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Une AMM européenne a été délivrée le 16 décembre 2019. À ce jour, RINVOQ (upadacitinib) est autorisé dans plus de 82 pays.

Au 15 août 2024, 15 930 patients ont été exposés à RINVOQ (upadacitinib) dans le cadre d'essais cliniques complétés ou en cours. L'exposition internationale cumulée de RINVOQ (upadacitinib), allant du 1er août 2019 au 31 juillet 2024, est estimée à 742 607 patient-années, dont 193 434 patient-années dans la région Europe et Royaume-Uni.

Au total, 49 344 EI ont été rapportés, dont 20 366 EI graves. Les EI rapportés les plus fréquents ont été : les infections (8 471 effets indésirables dont 4 920 graves), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (7 144 effets indésirables dont 1 483 graves) et les affections gastro-intestinales (4 185 effets indésirables dont 1 624 graves).

3.3.4 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

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

→ Artérite à cellules géantes :

L'upadacitinib ne doit pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës étant donné que son efficacité dans ce cadre n'a pas été établie. Les corticoïdes doivent être administrés en fonction de l'avis médical et des recommandations pratiques.

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints d'artérite à cellules géantes traités avec l'upadacitinib 15 mg était généralement similaire au profil de tolérance connu de l'upadacitinib.

→ Infections graves :

Dans l'étude clinique contrôlée par placebo, la fréquence des infections graves sur 52 semaines était de 5,7 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et de 10,7 % dans le groupe placebo. Le taux à long terme d'infections graves dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 2,9 événements pour 100 patients-années.

→ Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose) :

- Dans l'étude clinique contrôlée par placebo, la fréquence des infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) sur 52 semaines était de 1,9 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et de 0,9 % dans le groupe placebo. Le taux à long terme d'infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 0,6 événement pour 100 patients-années.
- Dans l'étude clinique contrôlée par placebo, la fréquence du zona sur 52 semaines était de 5,3 % dans le groupe upadacitinib 15 mg et de 2,7 % dans le groupe placebo. Le taux à long

terme de zona dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 4,1 événements pour 100 patients-années. »

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte tenu du risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues, comme observé dans une grande étude randomisée avec le tofacitinib (un autre inhibiteur de Janus Kinase (JAK)), **l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :**

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

→ Infections graves :

Des infections graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients recevant de l'upadacitinib. Les infections graves les plus fréquentes rapportées sont la pneumonie (voir rubrique 4.8) et la cellulite. Des cas de méningite bactérienne et de septicémie ont été rapportés chez des patients recevant de l'upadacitinib. Parmi les infections opportunistes, la tuberculose, le zona multi-métamérique, les candidoses buccales/œsophagiennes et la cryptococcose ont été rapportés. L'upadacitinib ne doit pas être instauré chez les patients ayant une infection grave active, y compris des infections localisées (voir rubrique 4.3).

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant d'initier le traitement par l'upadacitinib chez les patients :

- ayant une infection chronique ou récurrente ;
- ayant été exposés à la tuberculose ;
- ayant des antécédents d'infection grave ou opportuniste ;
- qui ont résidé ou voyagé dans des zones de tuberculose endémique ou de mycoses endémiques ; ou
- ayant des affections sous-jacentes pouvant les prédisposer à une infection.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'infection pendant et après le traitement par l'upadacitinib. Le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave ou opportuniste. Le patient qui développe une nouvelle infection au cours d'un traitement avec l'upadacitinib doit être soumis rapidement à des tests de diagnostic complets appropriés pour un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être instauré, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu si le patient ne répond pas au traitement antimicrobien. Le traitement par l'upadacitinib peut être repris une fois l'infection contrôlée.

→ Tuberculose (TB) :

Un dépistage de la TB doit être effectué chez les patients avant de commencer un traitement par l'upadacitinib. L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une TB active.

→ Réactivation virale :

Des réactivations virales, incluant des cas de réactivation du virus de l'herpès (par exemple, un zona), ont été rapportées dans des études cliniques (voir rubrique 4.8). Le risque de zona semble être plus élevé chez les patients japonais traités par l'upadacitinib. Si un patient développe un zona, l'interruption du traitement avec l'upadacitinib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'épisode.

→ Vaccination :

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne la réponse à une vaccination par des vaccins vivants chez les patients recevant de l'upadacitinib. L'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement avec l'upadacitinib n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement avec l'upadacitinib, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris des vaccinations prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur (voir rubrique 5.1).

→ Tumeurs malignes :

Des cas de lymphome et d'autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris l'upadacitinib.

→ Perforations gastro-intestinales :

Des cas de diverticulites et de perforations gastro-intestinales ont été rapportés lors des études cliniques. L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque de perforation gastro-intestinale. Les signes et symptômes abdominaux d'apparition récente doivent être évalués rapidement pour identifier précocement une diverticulite ou une perforation gastro-intestinale. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Dans l'ACG, RINVOQ (upadacitinib) est administré par voie orale en une prise par jour. Les autres spécialités en dehors des corticoïdes, ROACTEMRA (tocilizumab) et ses biosimilaires (AVTOZMA, TYENNE), sont administrées par voie sous-cutanée une fois par semaine. Une prise orale peut faciliter l'administration du médicament dans le cadre d'un traitement prolongé. Toutefois, il n'est pas démontré que l'upadacitinib améliore le parcours de soins et de vie en raison des multiples précautions d'emploi et de la surveillance nécessaire avec ce médicament (cf. RCP).

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Aucune autre étude clinique, en dehors de l'étude de phase 3 SELECT-GCA (NCT03725202), n'est prévue pour l'indication de l'artérite à cellules géantes.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans les indications suivantes : artérite de Takayasu, dermatite atopique, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rectocolite hémorragique, vitiligo, hidradénite suppurée, lupus et pelade (alopecia areata).

4. Discussion

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de l'upadacitinib (RINVOQ) dans le traitement de l'arthrite à cellules géantes chez les patients adultes. L'upadacitinib est le 1^{er} anti-JAK dans cette indication et la 2^{ème} spécialité indiquée dans l'ACG en association à la corticothérapie. Le laboratoire sollicite un périmètre de remboursement restreint à savoir **chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique en association à une corticothérapie dégressive.**

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique repose principalement sur une étude de phase III, SELECT-GCA, comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'upadacitinib 15 mg/j associé à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines par rapport à une corticothérapie dégressive sur 52 semaines seule (placebo), chez des patients adultes (≥ 50 ans) atteints d'une ACG active, récente ou en rechute au cours des 8 semaines précédant l'inclusion. Dans cette étude, les patients ayant reçu, au cours des 4 semaines précédant l'inclusion, un traitement par anti-JAK, anti-IL-6 (dont tocilizumab), et un traitement chronique par corticoïdes > 4 ans ou ≤ 4 ans avec impossibilité de mettre en place une corticothérapie dégressive, n'étaient pas inclus.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique de l'upadacitinib par rapport au tocilizumab chez les patients atteints d'ACG, incluant des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute.

Efficacité

Dans l'étude SELECT-GCA, la supériorité de l'efficacité de l'upadacitinib 15 mg/j *versus* placebo a été démontrée après 52 semaines de traitement chez des patients adultes ($n=321$) en termes de rémission prolongée (critère principal de jugement) avec une différence ajustée statistiquement significative de +17,1% (IC_{95%} [6,3 ; 27,8] ; $p = 0,0019$) en faveur de l'upadacitinib.

Par ailleurs, l'upadacitinib a également été plus efficace que le placebo sur l'ensemble des critères secondaires de jugement hiérarchisés en particulier sur la rémission prolongée complète à la semaine 52 (différence ajustée statistiquement significative de +20,7%, IC_{95%} [11,3 ; 30,2] ; $p < 0,0001$), sur la proportion de patients en rémission complète à la semaine 24 (différence ajustée statistiquement significative de +20,8 %, IC_{95%} [9,7 ; 31,9] ; $p = 0,0002$) et à la semaine 52 (différence ajustée statistiquement significative de +30,3, IC_{95%} [20,4 ; 40,2] ; $p = 0,0002$). Ces résultats montrent une épargne cortisonique dans le groupe upadacitinib 15 mg avec une dose cumulée moyenne de corticoïdes à la semaine 52 de 1 615 mg contre 2 882 mg dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

De plus, une différence statistiquement significative a été mise en évidence, à la semaine 52, sur le score SF-36 (composante PCS) de +3,75 (IC_{95%} [1,39 ; 6,11] ; $p = 0,0019$) et sur le score de fatigue FACIT-F de +4,0 (IC_{95%} [1,33 ; 6,76] ; $p = 0,0036$) entre les deux groupes.

Les résultats des analyses en sous-groupes sont cohérents avec ceux dans la population globale notamment sur le statut de la maladie (ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute).

Tolérance

Le profil de tolérance observé chez les patients adultes atteints d'ACG traités avec l'upadacitinib 15 mg a été globalement similaire à celui connu de l'upadacitinib dans les autres indications d'AMM.

On note que dans l'ACG, la fréquence des infections graves sur 52 semaines a été moindre dans le groupe upadacitinib. Néanmoins, les infections opportunistes (sauf tuberculose) sur 52 semaines ont été plus fréquentes dans le groupe upadacitinib 15 mg (1,9 % contre 0,9 % dans le groupe placebo), dont le zona (5,3 % contre 2,7 %). A plus long terme, les infections graves dans le groupe upadacitinib

15 mg ont été de 2,9 EI/100 PA (contre 6,9 EI/100PA dans le groupe placebo), les infections opportunistes de 0,6 EI/100 PA (contre 1,4 EI/100PA), le zona de 4,1 EI/100 PA (contre 2,8 EI/100PA), et les tumeurs de 4,7 EI/100 PA (contre 2,8 EI/100PA dans le groupe placebo).

Pour rappel, les risques importants identifiés selon le PGR sont les infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose et le zona, le cancer cutané non mélanome, et les perforations gastro-intestinales.

La portée de ces résultats est cependant limitée par les points suivants :

- La quantité d’effet sur le critère principal de rémission prolongée à la semaine 52, est inférieure à la différence initialement prévue de 20 % entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo (qui supposait un taux de réponse de 40 % dans le groupe placebo), alors que l’étude SELECT-GCA incluait une proportion élevée de patients nouvellement diagnostiqués (environ 70%), pour lesquels une meilleure réponse était a priori attendue.
- Le comparateur choisi dans l’étude SELECT-GCA ne permet pas de positionner l’upadacitinib (RINVOQ) par rapport aux alternatives actuellement recommandées. En effet, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, le tocilizumab (ROACTEMRA ou biosimilaires) constitue le traitement de référence, recommandé en 1^{ère} intention et disposant à ce jour du niveau de preuve le plus élevé. ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu une AMM dans l’ACG dès le 18/09/2017 (extension d’indication), soit avant la réalisation de l’étude RINVOQ (upadacitinib) (date de début d’inclusion : 24/01/2019). Dans ce contexte, il est regrettable que le comparateur retenu ait été le placebo (corticothérapie dégressive seule), alors que les patients nécessitant une épargne cortisonique sont, dans la pratique, pris en charge par le tocilizumab, comparateur jugé cliniquement pertinent.
- Dans ce contexte, une comparaison indirecte au tocilizumab (données agrégées de l’étude GIACTA) a été fournie par le laboratoire. Si celle-ci n’a mis en évidence aucune différence entre l’upadacitinib et le tocilizumab, on ne peut conclure à la non-infériorité ou l’équivalence entre les deux médicaments. De plus, les résultats de cette comparaison indirecte ajustée par appariement sont limités par les réserves suivantes :
 - La prise en compte de tous les modificateurs d’effet n’est pas assurée : seuls cinq facteurs ont été considérés pour capturer l’ensemble des modificateurs potentiels, et ce indépendamment du critère de jugement (une même population pondérée ayant été utilisée pour certains critères de jugement) ;
 - Le rôle pronostique des variables retenues sur les deux critères (dose cumulée de corticoïdes et délai de poussée) n’a pas été discuté, alors que d’autres facteurs pronostiques ont été rapportés (atteinte oculaire, AVC, association à une PPR, atteinte aortique inflammatoire), ce qui fragilise la validité de ces MAIC non ancrées ;
 - La taille limitée d’échantillon effective et l’absence d’hypothèse ou de justification d’effectif permettant de contrôler le risque d’erreur de type II (et donc son corollaire, la puissance) ;
 - Des analyses conduites globalement puis par sous-populations (de novo et rechute), mais en appliquant les mêmes poids, ce qui constitue une limite méthodologique supplémentaire.
- Des patients atteints d’ACG nouvellement diagnostiquée et des patients en rechute ont été inclus dans l’étude SELECT-GCA (respectivement 71 % et 29,2 % dans le groupe upadacitinib 15 mg, et 68 % et 32,1 % dans le groupe placebo). Or, il s’agit de deux situations cliniques distinctes, relevant de prises en charge thérapeutiques différentes, notamment en termes de doses de corticothérapie. On ne peut donc pas conclure sur le bénéfice clinique de l’upadacitinib en cas de rechutes itératives ou dans les situations de cortico-dépendance sévère, ni apprécier la quantité d’effet et sa pertinence clinique selon le statut de la maladie (diagnostic

récent ou rechute). Néanmoins, les analyses en sous-groupe suggèrent des résultats cohérents avec ceux de la population globale sur la rémission prolongée et la rémission prolongée complète à la semaine 52 (aucune interaction démontrée).

- Conformément aux recommandations en vigueur, l'introduction d'un traitement d'épargne n'est pas préconisée d'emblée dans l'ACG récente, sauf pour les patients à haut risque, dans la mesure où au moins la moitié des patients peuvent atteindre une rémission durable sans rechute avec une corticothérapie seule. La proportion de patients à haut risque dans l'étude SELECT-GCA n'est toutefois pas clairement caractérisable, ce qui limite la transposabilité des résultats. Comme les patients devaient avoir une ACG cliniquement stable pour être inclus, le RCP de l'upadacitinib précise que son utilisation en monothérapie ne doit pas être envisagée dans le traitement des rechutes aiguës.
- Les doses initiales de corticoïdes à l'inclusion apparaissaient faibles dans l'étude. La dose médiane de corticoïdes était de 30 mg dans les deux groupes, et plus de la moitié des patients (52 %) recevaient une dose \leq 30 mg, alors que les recommandations en vigueur préconisent des doses plus élevées (40 à 80 mg/j) à l'instauration de la corticothérapie.
- Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'upadacitinib en relais du tocilizumab ou du méthotrexate, compte tenu du faible effectif de patients ayant reçu antérieurement ces traitements (respectivement 3,8 % et 8,1 % dans le groupe upadacitinib, et 6,3 % dans le groupe placebo chacun). De plus, les critères d'inclusion prévoyaient que les patients traités antérieurement par un anti-IL-6, dont le tocilizumab, ne devaient pas avoir eu de poussées sous traitement, limitant la transposabilité des résultats aux patients ayant déjà été exposés au tocilizumab.
- La démonstration d'un effet supplémentaire de l'upadacitinib sur la qualité de vie est limitée. En effet, dans l'étude SELECT-GCA, un bénéfice sur la fatigue a été démontré en comparaison au placebo sur le score FACIT-Fatigue à la semaine 52, avec une différence de +4 points considérée comme cliniquement pertinente⁴⁹. Néanmoins, la différence statistiquement significative démontrée entre l'upadacitinib et le placebo sur le score SF-36 (avec une différence de +3,75 points) reste inférieure au seuil de 5 points considéré comme cliniquement pertinent⁴⁹. De plus, aucune différence n'a été observée sur la satisfaction globale des patients (critère secondaire hiérarchisé), malgré un effet bénéfique démontré sur l'activité de la maladie (rémission, poussées), ce qui limite également la portée des données relatives à la qualité de vie.
- Bien qu'un maintien de la rémission, y compris complète, ait été suggéré au-delà de 52 semaines, une incertitude persiste quant à la durée de réponse, en l'absence d'une inférence statistique formelle contrôlant les risques d'erreur. Par ailleurs, aucune donnée comparative robuste à long terme ne permettant d'évaluer l'impact de l'upadacitinib par rapport au placebo sur l'impact de survenue de rechutes n'est disponible, sachant qu'environ 20 % des patients nécessiteront un maintien de la corticothérapie après 5 ans (avis d'expert).
- Suite à la réévaluation des anti-JAK par le PRAC⁵⁰, le RCP de l'upadacitinib précise que son utilisation ne doit être envisagée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients âgés de 65 ans et plus, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) et avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). Or, l'ACG concerne principalement des sujets âgés, particulièrement exposés au risque cardiovasculaire. A

⁴⁹ Strand V et al. Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:64.

⁵⁰ EMA. Janus kinase inhibitors (JAKi) – referral. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>

noter néanmoins que dans l'étude SELECT-GCA, l'efficacité et la tolérance générale de l'upadacitinib a semblé similaire entre les différents groupes d'âge et selon les différents facteurs de risque cardiovasculaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, ainsi que des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré chez les patients atteints d'ACG nouvellement diagnostiquée ou en rechute et nécessitant un traitement d'épargne cortisonique. Un impact sur la qualité de vie a été démontré mais reste limité et un impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de vie du patient restent à établir. Si l'upadacitinib a démontré une épargne cortisonique versus placebo après 52 semaines de traitement tout en améliorant la proportion de patients en rémission prolongée et/ou complète, en revanche, sa place en comparaison à un autre traitement d'épargne cortisonique, en particulier le tocilizumab, n'a pas été démontrée.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Place de RINVOQ (upadacitinib) dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu des données disponibles et des recommandations en vigueur, la Commission estime que RINVOQ (upadacitinib) est une option thérapeutique, en l'absence d'alternative appropriée dont le tocilizumab, dans le traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
- lorsqu'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

En effet , les données actuelles ne permettent pas de positionner RINVOQ (upadacitinib) au même niveau que le tocilizumab (ROACTEMRA et ses biosimilaires) en matière d'efficacité et de tolérance, en l'absence de donnée comparative robuste. Cependant, au regard du profil de tolérance connu des anti-JAK, le tocilizumab (ROACTEMRA et ses biosimilaires) est à privilégier, le RCP de RINVOQ (upadacitinib) précisant que « **l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants :**

- **les patients âgés de 65 ans et plus ;**
- **les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;**
- **les patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). »**

En raison de la nature chronique de l'artérite à cellules géantes, l'upadacitinib 15 mg une fois par jour peut être poursuivi en monothérapie après l'arrêt des corticoïdes. Le traitement au-delà de 52 semaines doit être guidé par l'activité de la maladie, l'avis du médecin et le choix du patient. L'upadacitinib ne doit en revanche pas être utilisé en monothérapie pour le traitement des rechutes aiguës.

A ce jour, il n'existe pas de recul sur l'utilisation de RINVOQ (upadacitinib) au-delà de 2 ans de traitement dans l'artérite à cellules géantes.

→ **Place de RINVOQ (upadacitinib) dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

RINVOQ (upadacitinib) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'AMM.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2), de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1) et de son positionnement au regard des alternatives disponibles en raison de son profil de tolérance, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- **Le ROACTEMRA (tocilizumab) et ses biosimilaires ;**
- **Les spécialités à base de méthotrexate (en 2ème intention).**

5.3 Service Médical Rendu

- L'artérite à cellules géantes (ou maladie de Horton) est une maladie rare, grave et invalidante.
- Cette spécialité est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables en association à une corticothérapie dégressive, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, reste modéré, notamment au regard :
 - de la quantité d'effet sur le critère principal de rémission prolongée à la semaine 52, inférieure à la différence initialement prévue de 20 % entre le groupe upadacitinib 15 mg et le groupe placebo (qui supposait un taux de réponse de 40 % dans le groupe placebo),
 - du profil de tolérance connu des inhibiteurs de Janus kinase, le RCP précisant que « l'upadacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants : les patients âgés de 65 ans et plus, ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée), et avec des facteurs de risque de tumeur maligne (tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne) », des profils qui correspondent à une majorité de patients atteints d'ACG.

Le rapport efficacité/effets indésirables n'est en revanche pas établi dans l'ACG récemment diagnostiquée ou en rechute chez les patients ne nécessitant pas d'épargne cortisonique.

- Il existe des alternatives médicamenteuses, en particulier le tocilizumab.
- Il s'agit d'une option thérapeutique, en l'absence d'alternative appropriée dont le tocilizumab, dans le traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, dans les situations suivantes :

- en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives ;
- chez les patients où une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...),

RINVOQ (upadacitinib) n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'AMM.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de la prévalence de l'ACG,
- du besoin médical partiellement couvert notamment chez les patients nécessitant une épargne cortisonique à savoir avec cortico-dépendance associée à des rechutes multiples, avec risque nécessitant une décroissance cortisonique rapide et précoce ou une mauvaise tolérance à la corticothérapie,
- de la réponse partielle à ce besoin identifié :
 - en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi/mortalité et la qualité de vie par rapport au tocilizumab, notamment sur la prévention des complications de la maladie ou le risque de rechute,
 - en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie du patient ou l'organisation des soins, malgré l'intérêt d'une prise orale pouvant faciliter l'administration du médicament dans le cadre d'un traitement prolongé, au regard des multiples précautions d'emploi et de la surveillance nécessaire avec ce médicament (cf. RCP),

RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, est :

- **modéré uniquement dans le « traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique, en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée dont le tocilizumab, dans les situations suivantes :**
 - **en cas de cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone entraînant des rechutes itératives,**
 - **lorsqu'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie est rendue nécessaire par une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).** »,
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.**

La Commission donne un avis :

- **favorable à l'inscription de RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et à la posologie de l'AMM,**

- défavorable à l'inscription de RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'artérite à cellules géantes, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique en association à une corticothérapie dégressive, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg associé à une corticothérapie dégressive sur 26 semaines, en termes de taux de rémission prolongée à 52 semaines (critère de jugement principal), mais également de rémission prolongée complète et de rémission complète à 52 semaines (critères de jugement secondaires hiérarchisés), comparativement à une corticothérapie dégressive sur 52 semaines, selon un schéma de décroissance conforme aux recommandations en vigueur (PNDS 2024), et associée à une démonstration d'une épargne cortisonique,
- de la démonstration sur la qualité de vie ainsi que sur le score de fatigue, critères de jugement secondaire hiérarchisés,

mais en prenant compte :

- l'absence de comparaison directe au tocilizumab, comparateur cliniquement pertinent recommandé par le PNDS 2024, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique ; les données issues d'une comparaison indirecte ne permettant pas de positionner de façon robuste l'upadacitinib (RINVOQ) par rapport au tocilizumab (ROACTEMRA et biosimilaires) en matière d'efficacité et de tolérance,
- les incertitudes sur la quantité d'effet et sur la transposabilité des résultats aux patients nécessitant un traitement d'épargne cortisonique (patients en rechute ou naïfs mais à haut risque d'exposition cortisonique), compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse et du faible effectif de ces patients dans l'étude, entraînant une incertitude sur le bénéfice clinique dans ces situations spécifiques,
- l'incertitude sur son impact sur la morbi-mortalité et sur le maintien en rémission au-delà de 52 semaines et de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la qualité de vie sur le score SF-36 (différence démontrée mais inférieure au seuil de pertinence clinique),
- et le profil de tolérance connu de l'upadacitinib caractérisé par des effets indésirables infectieux, hématologiques, néoplasiques et cardiovasculaires, restreignant son usage aux situations sans alternative thérapeutique appropriée selon le RCP et concernant une proportion importante des patients atteints d'ACG (patients notamment âgés de 65 ans et plus, avec des facteurs de risque cardiovasculaire),

la Commission considère que RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimé à libération prolongée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients nécessitant une épargne cortisonique.

Dans les autres situations cliniques de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) correspond aux patients atteints d'ACG en rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance à une dose $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone, et aux patients nécessitant une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie à cause d'une intolérance aux corticoïdes ou des comorbidités sévères (diabète compliqué déséquilibré, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose fracturaire sévère, hypertension artérielle sévère non contrôlée...).

Selon les données du PNDS de janvier 2024, l'incidence de l'ACG en France est estimée autour de 10 cas pour 100 000 habitants de plus de 50 ans⁴.

En appliquant l'estimation de l'INSEE à la population de 50 ans ou plus au 1er janvier 2024⁵¹ (31 996 000 adultes), le nombre de patients atteints d'ACG est estimé à 3 200 patients.

Sachant qu'il n'a pas été identifié de source permettant d'estimer avec précision le nombre de patients à haut risque de complication sous corticothérapie et ayant une intolérance aux corticoïdes (ces deux populations étant estimées comme faibles), et en considérant le nombre de patients en rechute à la suite d'un traitement par corticothérapie en monothérapie estimé entre 40% et 68%⁵², la population cible serait comprise entre 1 830 et 3 110. Toutefois, cette estimation de la population cible devrait être plus restreinte compte tenu de son positionnement au regard des alternatives disponibles en raison de son profil de tolérance.

La population cible est estimée entre 1 830 et 3 110 patients en France.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Les conditionnements en boîte de 28 comprimés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication (cf. Article R.163-2, 3e alinéa du code de la Sécurité sociale).

⁵¹ INSEE. Bilan démographique 2023. Janvier 2024. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004>

⁵² HAS. Avis de la Commission de la Transparence - ROACTEMRA. 09/09/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16770_ROACTEMRA_SC_PIC_EI_Avis3_CT16770.pdf

→ Autres demandes

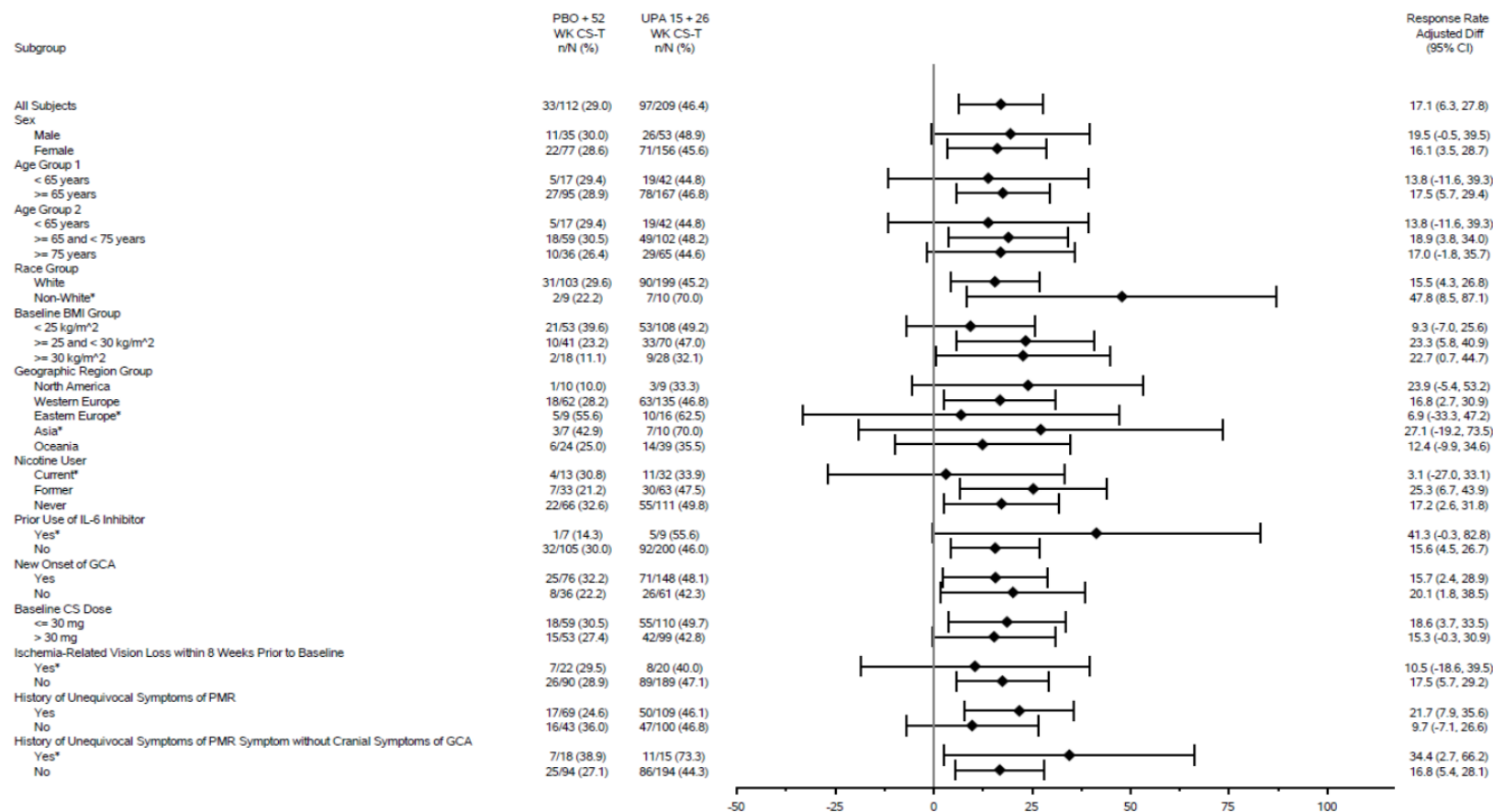
En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour sur leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

RINVOQ 15 mg, 22 octobre 2025

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

6. Annexe

Figure 6 : Proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52, par sous-groupe (population FAS, NRI-MI) – étude SELECT-GCA



Source : figure 2 du rapport de l'étude clinique SELECT-GCA à la date d'extraction du 06/02/2024.