

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 24 août 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2124877A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 25 juin 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu les avis de la Commission de la transparence du 5 mai 2021 et du 19 mai 2021, relatifs à la spécialité RINVOQ® relevant du présent arrêté, avis communiqué à la société ABBVIE en application de l'article R. 163-16 du CSS et consultable sur le site internet de cette Haute Autorité ;

Considérant qu'aux termes de l'article R. 163-2 (troisième alinéa) du CSS, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux « peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 (...) » ;

Considérant qu'il convient d'appliquer à la spécialité RINVOQ® le régime du « médicament d'exception » et la fiche d'information thérapeutique correspondante, en raison du caractère particulièrement coûteux de ce médicament et de l'existence d'indications précises, étant par ailleurs rappelé que son autorisation de mise sur le marché (AMM) réserve la prescription initiale et le renouvellement du produit aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou dermatologie,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour RINVOQ figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à RINVOQ qui figurait en annexe II de l'arrêté du 25 juin 2020 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le présent arrêté sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 24 août 2021.

*Le ministre des solidarités  
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
N. LABRUNE

*La sous-directrice  
de la politique des produits de santé  
et de la qualité des pratiques et des soins,*  
H. MONASSE

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de la relance,*  
Pour le ministre et par délégation :  
*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,*  
N. LABRUNE

## ANNEXES

### ANNEXE I

*(Extensions d'indications)*

La prise en charge de la spécialité ci-dessous est étendue aux indications suivantes :

- traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel ;
- traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ (upadacitinib) peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Code CIP	Présentation
34009 301 939 8 3	RINVOQ 15 mg (upadacitinib), comprimés à libération prolongée (B/28) (laboratoires ABBVIE)

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

### ANNEXE II

#### FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

#### **RINVOQ (upadacitinib)**

(Laboratoires ABBVIE)

#### **Médicament d'exception**

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée  
Boîte de 28 comprimés (CIP : 34009 301 939 8 3)

#### **1. Indications remboursables (\*)**

##### **Polyarthrite rhumatoïde**

RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs [1]). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

##### **Rhumatisme psoriasique**

RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD. RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.

##### **Spondylarthrite ankylosante**

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

#### **2. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)**

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en dermatologie.

### 3. Modalités d'utilisation (\*\*)

Date des AMM : 16/12/2019 (polyarthrite rhumatoïde) et 22/01/2021 (rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante)

### 4. Stratégie thérapeutique (\*)

#### 4.1. Polyarthrite rhumatoïde

L'objectif du traitement de la polyarthrite rhumatoïde est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire donc le handicap ultérieur. La prise en charge repose sur la prescription précoce (la précocité est déterminante dans le succès de la prise en charge) d'un traitement de fond afin d'induire une rémission clinique et biologique. Un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes sont nécessaires tant que l'objectif n'est pas atteint.

Le traitement de fond conventionnel de référence de 1<sup>re</sup> ligne reste le méthotrexate. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être utilisés.

En 2<sup>e</sup> ligne et plus, chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, le traitement doit être optimisé de la manière suivante :

- en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond conventionnels synthétiques (MTX/sulfasalazine/hydroxychloroquine) ou une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées ;
- en présence de facteur de mauvais pronostic ou en cas d'échec des traitements de fond conventionnels synthétiques, une thérapie ciblée doit être envisagée. Les thérapies ciblées envisageables dans cette situation sont :
  - les thérapies ciblées biologiques (biomédicaments ou bDMARD) représentées par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab, infliximab), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 6 (le tocilizumab et sarilumab), le modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T (abatacept), ou le rituximab uniquement dans certaines circonstances ;
  - ainsi que les thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) représentées par les anti-JAK (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib et filgotinib).

#### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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

Cependant, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action, et, d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, la Commission conseille que, comme OLUMIANT (baricitinib) et XELJANZ (tofacitinib), **RINVOQ (upadacitinib) soit utilisé de préférence en 3<sup>e</sup> ligne ou plus (à savoir après l'échec d'au moins une biothérapie).**

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

#### 4.2. Spondylarthrite ankylosante (SA)

L'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1<sup>re</sup> ligne des spondyloarthrites axiales (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

En 2<sup>e</sup> ligne, les biomédicaments (bDMARD) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

#### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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

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

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

Ainsi, la Commission recommande que :

- en 2<sup>e</sup> ligne de traitement (patients en échec des AINS et naïfs de bDMARD), les anti-TNF doivent être privilégiés compte tenu de l'absence de comparaison directe et du recul plus important en termes de tolérance et d'efficacité ;
- en 3<sup>e</sup> ligne et plus (patients en échec d'un bDMARD), en cas d'échec d'un anti-TNF et si un changement de cible thérapeutique est envisagé, les anti-IL17 doivent être privilégiés en l'absence de donnée à ce jour sur l'efficacité de RINVOQ (upadacitinib) dans cette population à la différence des anti-IL17.

#### 4.3. Rhumatisme psoriasique

L'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention.

En 1<sup>re</sup> ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Ils n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2<sup>e</sup> ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques (bDMARD) ou des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les traitements biologiques actuellement disponibles comprennent des anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab et certolizumab pegol) et des inhibiteurs d'interleukines (un anti-IL12/23, l'ustékinumab, deux anti-IL17, le sécukinumab et l'ixékizumab, et récemment un anti-IL23, le guselkumab).

De plus, un autre inhibiteur de JAK (tsDMARD), le tofacitinib (XELJANZ), a également une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2<sup>e</sup> ligne).

Chez les patients atteints de formes non sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

#### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de l'absence de supériorité démontrée de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2<sup>e</sup> ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de RINVOQ (upadacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3<sup>e</sup> ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'upadacitinib aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

### 5. SMR/ASMR (\*)

#### 5.1. Polyarthrite rhumatoïde

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 22/04/2020. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### Service médical rendu

Le service médical rendu (SMR) par la spécialité RINVOQ est important dans l'indication de l'AMM.

#### Amélioration du service médical rendu

Prenant en compte :

- la non-infériorité de RINVOQ (upadacitinib) en association au méthotrexate (MTX) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) en association au MTX en 2<sup>e</sup> ligne de traitement c'est-à-dire après échec du MTX en termes d'obtention d'une faible activité de la maladie ( $DAS28 \leq 3,2$ ) ;
- l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en 3<sup>e</sup> ligne (notamment les autres anti-TNF, les anti-IL6, l'abatacept et le rituximab) ;

- et les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes,

la Commission de la transparence considère que RINVOQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond.

### 5.2. *Spondylarthrite ankylosante*

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 05/05/2021. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### **Service médical rendu**

Le service médical rendu (SMR) par la spécialité RINVOQ est faible dans l'indication de l'AMM.

#### **Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo en termes de taux de répondeurs ASAS 40 (critère de jugement principal considéré comme pertinent) et sur l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis, l'obtention de rémissions partielles et la capacité fonctionnelle rachidienne (critères secondaires hiérarchisés) dans l'étude SELECT-AXIS 1 menée en double aveugle chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant répondu de manière inadéquate aux AINS ;
- de l'absence de démonstration de sa supériorité par rapport au placebo en termes de qualité de vie ;
- de l'absence de donnée :
  - comparative versus les anti-TNF alors que la comparaison était réalisable ;
  - chez les patients en échec d'un traitement biologique (soit en 3<sup>e</sup> ligne et plus) ;
- et des inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, la Commission de la Transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

### 5.3. *Rhumatisme psoriasique*

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 19/05/2021. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### **Service médical rendu**

Le service médical rendu (SMR) par la spécialité RINVOQ est important dans l'indication de l'AMM.

#### **Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport au placebo en termes de répondeurs ACR20 à S12 (critère de jugement principal), de qualité de vie, de capacité fonctionnelle et d'obtention d'une activité minimale de la maladie (critères de jugement secondaires hiérarchisés) chez des patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs d'anti-TNF, soit en 2<sup>e</sup> ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) ainsi que chez des patients en échec d'au moins un anti-TNF soit en 3<sup>e</sup> ligne et plus (étude SELECT-PsA2) ;
- de la démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire par rapport au placebo uniquement en 2<sup>e</sup> ligne de traitement (étude SELECT-PsA1) ;
- de la démonstration de la non-infériorité de l'upadacitinib 15 mg par rapport à l'adalimumab 40 mg (anti-TNF), en termes de taux de réponse ACR20 à S12, chez des patients naïfs de traitements biologiques soit en 2<sup>e</sup> ligne de traitement de fond (étude SELECT-PsA1) sans démonstration de la supériorité ;
- l'absence de comparaison directe aux alternatives disponibles en 3<sup>e</sup> ligne ou plus de traitement alors que cette comparaison était possible ;
- les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires,

la Commission de la transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

## 6. Prix et remboursement de la présentation disponible

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTC
34009 301 939 8 3	RINVOQ 15MG (upadacitinib), comprimés à libération prolongée (B/28) (laboratoires ABBVIE)	626,48 €

Taux de remboursement : 65%.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

---

(1) Disease-modifying antirheumatic drugs.

(\*) Cf. avis de la CT du 22/04/2020, du 05/05/2021 et du 19/05/2021 consultables sur le site de la HAS :  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267).

(\*\*) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Base de données publique des médicaments :

<http://www.medicaments.gouv.fr>.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à : la Haute Autorité de santé, DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.