

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

upadacitinib

**RINVOQ 15 mg, 30 mg, 45 mg,  
comprimés à libération prolongée  
Nouvelle(s) indication(s)**

Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023

- Maladie concernée : Rectocolite hémorragique (RCH)
- Population concernée : Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital


Avis dans l'indication évaluée (RCH)	<p><b>Avis favorable au remboursement de RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) aux traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math> et au védolizumab.</b></p> <p><b>Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math> et au védolizumab.</b></p>
Service médical rendu (SMR)	<p><b>IMPORTANT</b> uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes qui ont présenté <b>une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math> et au védolizumab.</b></p> <p><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale <b>dans les autres situations couvertes par l'indication AMM</b>, c'est-à-dire chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math>, et au védolizumab.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Pas d'impact supplémentaire attendu sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la qualité méthodologique des études pivots (contrôlées, randomisées, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement y compris de qualité de vie, taille des effectifs), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration de supériorité de l’upadacitinib par rapport au placebo, avec une quantité d’effet pertinente tant à la phase d’induction qu’à la phase d’entretien ;</li> <li>– de l’absence de démonstration d’un effet sur le recours à la colectomie ;</li> <li>– de l’absence de donnée comparative versus les anti-TNF<math>\alpha</math> chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNF<math>\alpha</math>, et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles ;</li> <li>– du profil de tolérance de l’upadacitinib ;</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère que RINVOQ (upadacitinib) n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique chez l’adulte.</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>Dans la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, compte tenu de l’absence de donnée clinique permettant de situer l’intérêt thérapeutique de l’upadacitinib (RINVOQ) par rapport :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d’une part aux anti-TNF<math>\alpha</math> (infliximab, adalimumab et golimumab) et au védolizumab (ENTYVIO),</li> <li>– d’autre part par rapport à l’ustekinumab (STELARA), au tofacitinib (XELJANZ) et au filgotinib (JYSELECA),</li> </ul> <p>la Commission considère que l’upadacitinib (RINVOQ) est réservé aux patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math> et au védolizumab. L’upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse. Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n’est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d’existence de facteurs de risque autres de thrombo-embolies veineuses. L’upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse. En cas de recours à un anti-JAK, sur la base des données cliniques disponibles, l’upadacitinib (RINVOQ) est celui à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention.</p>
<p>Population cible</p>	<p>Au total, la population dans le périmètre d’indication remboursable est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math> et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 5 000 adultes.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical	9
2.3.1 Médicaments	9
2.3.2 Comparateurs non médicamenteux	10
2.3.3 Couverture du besoin médical	10
<b>3. Synthèse des données cliniques</b>	<b>10</b>
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etudes contrôlées versus placebo	11
3.2.2 Résultats versus CCP issues de comparaisons indirectes	18
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Données d'utilisation	21
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	21
<b>4. Discussion</b>	<b>22</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>23</b>
5.1 Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Service Médical Rendu	23
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.4 Population cible	25
5.5 Autres Recommandations de la Commission	26
<b>6. ANNEXE</b>	<b>27</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

# 1. Contexte

<b>Nature de la demande</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Demandeur</b>	ABBVIE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées*</b>	upadacitinib (L04AA44) <b>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée</b> plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 939 8 3) <b>RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée</b> plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 340 0 6) <b>RINVOQ 45 mg, comprimé à libération prolongée (nouveau dosage)</b> plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 547 3 8)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2019 (adulte : polyarthrite rhumatoïde). Dates des rectificatifs (procédure centralisée) : – 22/01/2021 (rhumatisme psoriasique en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, et spondylarthrite ankylosante chez l'adulte). – 20/08/2021 (dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus) Date du dernier rectificatif (procédure centralisée) : 22/07/2022 ( <b>extension d'indication dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte</b> ). RINVOQ (upadacitinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. 15 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. 30 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie. 45 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne ou en hépato-gastro-entérologie. Médicament d'exception
<b>Indication de l'AMM concernée par la demande</b>	« RINVOQ est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique. »
<b>Indication sollicitée pour la prise en charge par le laboratoire</b>	« Traitement de la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique. »

<b>Posologie</b>	<p><b>Induction</b> : la dose d'induction recommandée est de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines. Les patients qui n'ont pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat à la semaine 8 peuvent poursuivre l'upadacitinib à la dose de 45 mg une fois par jour pendant 8 semaines supplémentaires.</p> <p>Le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu chez tout patient ne montrant pas de signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16.</p> <p><b>Entretien</b> : la dose d'entretien recommandée est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour, selon les caractéristiques individuelles de chaque patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez certains patients, comme ceux ayant un fort retentissement de la maladie ou ayant nécessité un traitement d'induction de 16 semaines.</li> <li>– 30 mg une fois par jour peut être appropriée chez les patients qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.</li> </ul> <p>En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.</p> <p>Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour.</p> <p>Chez les patients ayant répondu au traitement par l'upadacitinib, les corticoïdes peuvent être réduits et/ou interrompus, conformément aux soins habituels. (cf. RCP)</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Immunosuppresseur sélectif.</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de Janus kinases (JAK). Les cytokines pro-inflammatoires (principalement IL-6, IL-7, IL-15 et IFN-<math>\gamma</math>) transduisent des signaux via la voie JAK1 et sont impliquées dans la pathogenèse de la rectocolite hémorragique. L'inhibition de JAK1 par l'upadacitinib module la signalisation des cytokines JAK-dépendantes à l'origine de l'inflammation et des signes et symptômes de la rectocolite hémorragique. (Cf. RCP).</p>
<b>Information à l'international</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RINVOQ (upadacitinib) a l'AMM aux USA dans le traitement de la RCH chez l'adulte dans les formes modérées à sévères et en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un ou plusieurs anti-TNF (« <b>adults with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers.</b> »)</li> <li>– En Europe : pas de prise en charge à ce jour.</li> </ul>
<b>Rappel du libellé des autres indications AMM</b>	<p><b>Polyarthrite rhumatoïde</b> : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate.</p> <p><b>Rhumatisme psoriasique</b> : 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.</p> <p><b>Spondyloarthrite axiale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spondyloarthrite axiale non radiographique</b> : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).</li> <li>– <b>Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)</b> : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante</li> </ul>

	<p>active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel.</p> <p><b>Dermatite atopique</b> : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.</p>
<p><b>Rappel des évaluations précédentes</b></p>	<p>Lors de ses avis précédents, la Commission a considéré que :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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) » (avis du 22/04/2020) : SMR important et ASMR V.</li> <li>2. dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel (avis du 05/05/2021) : SMR faible et ASMR V.</li> <li>3. dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD (avis du 19/05/2021) : SMR important et ASMR V.</li> <li>4. dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique (avis du 15/12/2021) : <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ chez l'adulte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine : SMR important et ASMR IV par rapport à DUPIXENT (dupilumab).</li> <li>- dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec des traitements topiques et naïf de ciclosporine, faute de données comparatives : SMR insuffisant.</li> </ul> </li> <li>➔ chez l'adolescent de 12 ans et plus dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> <li>- SMR important et ASMR V (indication ayant fait l'objet d'une demande d'accès précoce : décision favorable de la HAS du 25/11/2021).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date de validation administrative** : 10 juin 2022.</li> <li>– Date d'examen : 9 novembre 2022.</li> <li>– Date d'adoption : 23 novembre 2022.</li> <li>– Date d'audition du laboratoire : 4 janvier 2023.</li> </ul> <p>Contributions de parties prenantes : Non.</p> <p>Expertise externe : Oui</p>

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

#### Description de la maladie ciblée

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) de cause inconnue. Il existe une dysrégulation de la réponse immunitaire avec des facteurs environnementaux et génétiques. Elle est caractérisée par une inflammation diffuse et continue de la muqueuse, limitée au côlon qui s'étend sur une distance variable à partir du rectum.

## Épidémiologie et Population cible

Sa prévalence en France est de l'ordre de 11 pour 100 000 et son incidence de 1 pour 1500 sujets. Elle touche préférentiellement l'adulte jeune sans préférence de sexe.

En France, en 2017, 166 560 patients étaient en affection de longue durée pour « rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » (ALD 24) avec une incidence de 17 270 patients par an. La RCH représente environ 40 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La prévalence et l'incidence de la RCH peuvent être estimées à respectivement 66 624 patients et 6 908 patients par an. En cas d'échec aux médicaments disponibles, environ 10% des patients atteints de RCH nécessitent une coloproctectomie avec AIA avec création d'une poche.

Selon l'EPAR :

- en cas d'échec aux médicaments, environ 10% des patients atteints de RCH doivent subir une coloproctectomie avec AIA et création d'une poche iléale ; la complication la plus fréquente est la pochite. Sa survenue augmente avec la durée d'évolution ; le risque de développer une pochite chronique serait respectivement de 15,6 % à 2 ans et 35,3 % à 5 ans ; jusqu'à 50% des patients seraient concernés après 10 ans d'évolution. Pour autant, en population générale, la pochite est de survenue rare avec une prévalence estimée entre 1 à 5 personnes sur 10 000 (selon des données épidémiologiques nord-américaines et Orphanet, EPAR), voire très rare en considérant les seuls patients atteints de pochite active ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo anale et ayant une réponse insuffisante à une antibiothérapie.
- 10 à 15 % des patients développeraient une pochite chronique. Pour les patients atteints d'AIA pour RCH et de pochite active répondant de manière inadéquate à l'antibiothérapie, le laboratoire a estimé la prévalence à environ 2 à 3 cas pour 100 000 patients, avec l'hypothèse d'une prévalence de la pochite de 2,2 cas pour 10 000 patients, et en considérant que : 1) tous les patients n'ont pas eu de coloproctectomie par AIA avec une poche pour le traitement de la RCH, 2) environ 80 % de patients répondent aux antibiotiques et 3) certaines inflammations de la poche sont liées à des causes secondaires telles que des infections (à *Clostridium difficile* ou des infections virales).

## Symptômes et retentissement clinique

Le diagnostic de la RCH est généralement facile sur des arguments cliniques, biologiques et endoscopiques. La maladie évolue par poussées avec le risque de formes graves pouvant nécessiter le recours à la colectomie. La RCH se traduit par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon. Les manifestations extra-intestinales sont surtout rhumatologiques (rhumatisme axial ou périphérique), cutanées, et biliaires (cholangite sclérosante). Les formes étendues et anciennes ont un risque augmenté de cancer colorectal. La maladie a souvent un retentissement important sur la qualité de vie, même dans les formes limitées du fait de l'asthénie et des besoins impérieux et des épisodes d'incontinence fécale, avec des conséquences importantes sur le travail et la vie affective.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Tous les médicaments disponibles dans cette pathologie ont une visée symptomatique, aucun traitement curatif n'étant disponible à l'exception de la procto-colectomie totale avec anastomose iléo-anale. L'objectif actuel du traitement médical est donc d'obtenir une rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions. L'amélioration de la qualité de vie doit être également recherchée.

Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon. Selon la conférence de consensus européenne ECCO de 2017 et le guide ALD et de parcours

de soins édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitements avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine).

En 2<sup>ème</sup> ligne du traitement d'une RCH active, modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNF1 (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Chez ces patients, en pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont les suivantes :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$ ,
- recours à un autre anti-TNF $\alpha$  (trois anti-TNF $\alpha$  sont disponibles dans le traitement de la RCH).

En 2<sup>ème</sup> ligne du traitement, ENTYVIO (védolizumab, anti-intégrine par voie intraveineuse) représente une alternative aux anti-TNF. Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, en plus des traitements précédents non encore utilisés, les alternatives sont un anti-JAK, tofacitinib (XELJANZ, anti-JAK, par voie orale) et un inhibiteur IL-12/23, l'ustékinumab (STELARA, anticorps monoclonal, par voie intraveineuse). Cependant, chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients fumeurs ou anciens fumeurs, les patients présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et les patients présentant d'autres facteurs de risque de cancer, le tofacitinib ne doit être utilisé que si aucune autre alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. « Dans l'essai clinique terminé (A3921133) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) âgés de 50 ans ou plus et ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, une augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde a été observée en comparaison aux anti-TNF-alpha. L'essai a également montré une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, à l'exclusion du cancer cutané non-mélanome (CCNM), en particulier le cancer du poumon et le lymphome avec le tofacitinib en comparaison aux anti-TNF-alpha. Les prescripteurs doivent discuter avec leurs patients des risques associés à l'utilisation de XELJANZ, notamment l'infarctus du myocarde, le cancer du poumon et le lymphome. » (Cf. Lettre aux professionnels de santé, 07/07/2021). Le RCP, actualisé fin 2021, précise que dans la rectocolite hémorragique (RCH), « au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents. »

Bien qu'ayant une AMM en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes de traitement, la Commission a estimé que la place du tofacitinib (XELJANZ) était établie uniquement après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF $\alpha$ <sup>2</sup> (3<sup>ème</sup> ligne de traitement). A noter que selon les recommandations de l'ANSM de février 2020, XELJANZ (tofacitinib) doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombose, quelles que soient l'indication et la posologie. De même, l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'entretien chez les patients atteints

---

1 Infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines) ; adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines).

2 Cf. avis rendu par la Commission dans la RCH pour ENTYVIO (védolizumab), le 07/01/2015, et pour XELJANZ (tofacitinib), le 20/03/2019.



de rectocolite hémorragique (RCH) ayant des facteurs de risque de thrombose, n'est pas recommandée, sauf en l'absence d'alternative<sup>3</sup>.

Le filgotinib (JYSELECA) est réservé aux femmes adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab. Le filgotinib est contre-indiqué pendant la grossesse. Chez les hommes, JYSELECA (filgotinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la RCH (comme de la polyarthrite rhumatoïde) active modérée à sévère en raison d'un risque potentiel et possiblement irréversible sur la spermatogénèse non identifié avec les autres anti-JAK. Cet avis est rendu dans l'attente des résultats définitifs des études cliniques en cours évaluant l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse<sup>4</sup>. La Commission a considéré que la place de l'ozanimod (ZEPOSIA) dans la stratégie thérapeutique de la RCH chez l'adulte n'a pas été établie<sup>5</sup>.

Les formes graves de RCH, définies par les critères clinico-biologiques de TRUELOVE ou le score de LICHTIGER, relèvent d'une prise en charge spécifique du fait d'un engagement du pronostic vital. Après échec du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par corticoïdes, la ciclosporine peut être prescrite (hors AMM) en ultime recours avant la chirurgie (colectomie subtotal ou coloprotectomie). La ciclosporine n'a aucune autre utilisation dans la RCH en dehors de ces formes sévères, du fait de son manque d'efficacité en traitement de fond de la maladie (prévention des rechutes) et de ses effets indésirables.

**Il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.**

## 2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RINVOQ (upadacitinib) sont l'ensemble des médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes, etc.) à même visée thérapeutique, proposés au même stade de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population, à savoir les thérapeutiques indiquées dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique. Il s'agit donc des traitements de 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> lignes ou plus de la RCH.

### 2.3.1 Médicaments

En cas d'échec des traitements conventionnels, on a recours aux anti-TNF $\alpha$  ou au védolizumab (traitements de 2<sup>ème</sup> ligne). En pratique, en cas d'échec d'un anti-TNF $\alpha$ , on peut aussi avoir recours à un autre anti-TNF $\alpha$ . En 3<sup>ème</sup> ligne, on a recours au védolizumab (après échec d'un anti-TNF $\alpha$ ) ou au tofacitinib et à l'ustekinumab (après échec d'un anti-TNF $\alpha$  ou du védolizumab). Les comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH active, modérée à sévère sont donc :

3 XELXANZ (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé (6 février 2020).

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xeljanz-tofacitinib-nouvelles-recommandations-d-utilisation-chez-les-patients-a-risque-eleve-dethrombose-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

4 Cf. avis rendu pour JYSELECA dans la RCH le 01/06/2022.

5 Dans la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, compte tenu de l'absence de donnée clinique permettant de situer l'intérêt thérapeutique de l'ozanimod (ZEPOSIA) par rapport d'une part aux anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab et golimumab) et au védolizumab (ENTYVIO), et d'autre part par rapport à l'ustekinumab (STELARA) et au tofacitinib (XELJANZ), et, tenant compte de la quantité d'effet modeste établie en comparaison au placebo chez des patients ayant une forme de RCH de gravité globalement moyenne, et du profil de tolérance de l'ozanimod. Cf. avis rendu pour ZEPOSIA dans la RCH le 29/06/2022.

- En échec des traitements conventionnels (2<sup>ème</sup> ligne) : les trois anti-TNF $\alpha$  actuellement remboursables dans cette indication : infliximab (REMICADE et biosimilaires administrés par voie intraveineuse toutes les 8 semaines), adalimumab (HUMIRA et biosimilaires, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines) et golimumab (SIMPONI, administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines) ;
- un médicament biologique anti-intégrine : védolizumab (ENTYVIO, administré par voie intraveineuse toutes les 8 semaines et par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines).

En échec des traitements anti-TNF $\alpha$  (3<sup>ème</sup> ligne) : ENTYVIO (védolizumab) ; XELJANZ (tofacitinib, anti-JAK) ou STELARA (ustékinumab, anticorps monoclonal IgG1k humain). JYSELECA (filgotinib) est réservé aux femmes adultes. ZEPOSIA (ozanimod) n'a pas établi sa place dans la stratégie thérapeutique.

**Les évaluations faites par la Commission pour les différents CCP sont présentées en annexe.**

### 2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

La colectomie totale est un traitement de dernier recours après échec de la prise en charge médicamenteuse. La chirurgie est indiquée dans les formes sévères après échec du traitement médical intensif et de courte durée, dans les formes chroniques invalidantes et dans les complications graves aiguës (hémorragie, perforation, mégacôlon toxique).

### 2.3.3 Couverture du besoin médical

Il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles. **Le besoin actuel est donc actuellement insuffisamment couvert par les traitements disponibles.**

## 3. Synthèse des données cliniques

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH repose sur les données suivantes :

- trois études cliniques<sup>6</sup> de phase III de supériorité versus placebo chez des adultes atteints d'une forme active modérée à sévère de la maladie et ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique :
  - deux études d'induction (M14-234 Part 2 dite U-ACHIEVE 2 ; M14-675 dite U-ACCCOMPLISH) ayant comparé upadacitinib 45 mg/j (N = 664 patients) au placebo (N = 332 patients) après 8 semaines, avec la possibilité en cas d'absence de réponse clinique à 8 semaines de poursuivre le traitement par upadacitinib 45 mg/j dans une phase d'extension ouverte de 8 semaines supplémentaires,
  - une étude d'entretien (M14-234 Part 3 dite U-ACHIEVE) **chez les patients répondeurs à l'upadacitinib** en fin de traitement d'induction de 8 ou 16 semaines (U-ACHIEVE 2 et U-ACCCOMPLISH), ayant comparé upadacitinib 15 mg/j ou 30 mg/j au placebo après 52 semaines de traitement.

6 Danese S et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. Lancet 2022;399(10341):2113-2128.

- les résultats de tolérance (préliminaires) d'une étude de suivi non comparative (M14-533 dite U-ACTIVATE avec une durée d'exposition totale cumulée prévue de 6,7 ans), en cours, chez les patients non répondeurs à l'issue de la période d'induction dans U-ACHIEVE 1 (étude de détermination de dose), ayant eu une perte de réponse lors du traitement d'entretien dans U-ACHIEVE 3 ou qui l'ont terminé ;
- les résultats de deux comparaisons indirectes par méta-analyses en réseau (NMA), l'une publiée<sup>7</sup> l'autre, réalisée par le laboratoire AbbVie, non publiée.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etudes contrôlées versus placebo

La population globale de l'étude a inclus en proportions équivalentes des patients naïfs et non naïfs de traitement biologique. La meilleure estimation de l'effet traitement est en théorie celle observée dans la population globale sous réserve que des tests d'interaction aient été mis en œuvre pour détecter d'éventuelles disparités dans les résultats. Les résultats sont présentés dans la population globale puis dans le sous-groupe des patients non naïfs de traitement biologique (population pour laquelle le remboursement est sollicité), bien que ces derniers soient de nature exploratoire en l'absence de contrôle du risque de faux positif du fait de la multiplicité des tests effectués.

#### 3.2.1.1 Phases d'induction

La méthodologie des études d'induction pour l'obtention **d'une rémission clinique lors d'une poussée de RCH** étant similaires, la présentation des résultats est regroupée.

#### Méthodologie

##### Objectif

L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité de l'upadacitinib 45 mg, une fois par jour par rapport au placebo en termes de rémission clinique (selon le score Mayo adapté) chez des adultes atteints de RCH active modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à des aminosalicylés, immunosuppresseurs, corticoïdes ou agent biologique.

##### Schéma de l'étude

Etudes de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlées, randomisées, double aveugle et groupes parallèles, upadacitinib 45 mg versus placebo en traitement d'induction de 8 semaines chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère.

Les patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique selon le score MCS adapté à S8 (Partie 1) pouvaient être traités poursuivre le traitement par upadacitinib 45 mg 8 semaines supplémentaires.

La randomisation à l'inclusion a été stratifiée sur les critères suivants :

- statut d'échec aux traitements antérieurs (Bio-IR : ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à au moins un traitement biologique antérieur /non Bio-IR) : chez les Bio-IR, selon le nombre de traitements biologiques antérieurs ( $\leq 1$  ou  $> 1$ ) ; chez les non Bio-IR, selon l'utilisation antérieure de traitement biologique (oui/non),
- utilisation concomitante des corticoïdes (oui/non),

<sup>7</sup> Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2021 ;7(2):161-170.

- score Mayo adapté ( $\leq 7$  ou  $> 7$ ).
- On note que :
- U-ACHIEVE 2 a été conduit dans 199 centres et 39 pays (en France : 18 patients ont été inclus).
- U-ACCOMPLISH a été conduit dans 204 centres et 40 pays (en France : 1 patient a été inclus).

### Traitements reçus

Phase en double aveugle (Partie 1) : les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir durant 8 semaines par voie orale upadacitinib 45 mg (1 comprimé par voie orale) une fois par jour ou un placebo (par voie orale une fois par jour).

Phase d'extension non comparative (Partie 2) : les patients n'ayant pas de réponse clinique à la semaine 8 recevaient l'upadacitinib 45 mg (1 comprimé par voie orale) une fois par jour pendant 8 semaines supplémentaires.

### Critère de jugement principal

Proportion de patients en rémission clinique selon le score Mayo (critères MCS) adapté, mesuré à la semaine 8 dans la population ITT. Cette rémission est définie par un sous-score de fréquence des selles (SF)  $\leq 1$  sans augmentation de ce score par rapport à l'inclusion, un sous-score de saignements rectaux (RB) de 0 et un sous-score endoscopique  $\leq 1$ .

### Autres critères évalués avec gestion du risque alpha

Selon une analyse séquentielle hiérarchisée dans la population ITT :

#### à la semaine 8 (sauf mention explicite)

- proportion de patients ayant une amélioration endoscopique ; proportion de patients atteignant une rémission endoscopique ; proportion de patients ayant une réponse clinique selon le score MCS adapté ; proportion de patients ayant une réponse clinique selon le score MCS partiel (**à la semaine 2**) ; proportion de patients ayant une amélioration histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 ; proportion de patients sans impériosité ; proportion de patients sans douleur abdominale ; proportion de patients ayant une amélioration histologique ; variation du score de qualité de vie IBDQ par rapport à l'inclusion ; proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse et
- variation du score de qualité de vie FACIT-F par rapport à l'inclusion.

## Résultats d'efficacité (dont qualité de vie) dans la population globale

### Population globale de l'étude

Dans l'étude d'induction U-ACHIEVE 2, 474 patients ont été randomisés (2:1) : 319 dans le groupe upadacitinib 45 mg et 155 dans le groupe placebo. Parmi eux, 307 patients (96,2%) dans le groupe upadacitinib 45 mg et 136 (87,7%) dans le groupe placebo ont complété les 8 semaines de traitement d'induction.

Dans l'étude d'induction U-ACCOMPLISH, 522 patients ont été randomisés (2:2:1) : 345 patients dans le groupe upadacitinib 45 mg et 177 dans le groupe placebo. Parmi eux, 333 patients (96,5%) dans le groupe upadacitinib 45 mg et 164 patients (94,3%) dans le groupe placebo ont complété les 8 semaines de phase d'induction.

Globalement, il y a eu plus d'arrêts de traitement prématurés dans les groupes placebo notamment en raison d'une efficacité insuffisante.

Les patients ont été majoritairement des hommes (62%) avec un âge médian de 40 à 45 ans. La RCH avait été diagnostiquée depuis 7,3 à 9,1 ans en moyenne. Les patients avaient le plus souvent une maladie sévère : le score Mayo (MCS) adapté était  $> 7$  pour 38,7 à 40,8% des patients et le MCS total

était > 9 pour 48,7 à 52,9% des patients, avec des concentrations de calprotectine fécale élevées à l'inclusion (moyenne de 3 127 à 3 910 µg/g).

### Co-traitements

**Environ la moitié des patients était en échec isolé d'un traitement conventionnel, l'autre moitié étant en échec de biothérapies.** Les biothérapies les plus fréquentes utilisées ont été infliximab (27,0 à 38,9% des patients), adalimumab (23,8 à 27,6%) et vedolizumab (26,7 à 30,5%). Chez les patients ayant précédemment reçu un traitement biologique, 39,8% à 48,8% avaient reçu un anti-TNFα et le vedolizumab, 4,0% à 8,5% du vedolizumab seul (sans anti-TNFα). Les patients avaient reçu rarement à l'inclusion (moins de 2% des cas) un immunosuppresseur mais dans près de 70% des cas un salicylé et un corticoïde par voie systémique dans 35,2% à 41,4% à l'inclusion.

### Critère de jugement principal

A S8, la proportion de patients en rémission clinique selon le score Mayo adapté a été plus élevée dans le groupe upadacitinib 45 mg que dans le groupe placebo :

- dans U-ACHIEVE-2 : 26,1% dans le groupe upadacitinib versus 4,8% dans le groupe placebo, soit une différence en faveur de l'upadacitinib de + 21,6% (IC95 [15,8 ; 27,4])  $p < 0,001$ .
- dans U-ACCOMPLISH : 33,5% dans le groupe upadacitinib versus 4,1% dans le groupe placebo, soit une différence en faveur de l'upadacitinib de + 29,0% (IC95 [23,2 ; 34,7])  $p < 0,001$ .

### Autres résultats

La supériorité d'efficacité de l'upadacitinib en comparaison au placebo a été mise en évidence pour tous les critères secondaires hiérarchisés cliniques, endoscopiques et histologiques. Sur le plan endoscopique, critère essentiel et fiable dans la RCH, maladie muqueuse a contrario de la maladie de Crohn maladie transmurale, la différence pour l'amélioration endoscopique à S8 est de plus de 30% (dans U-ACHIEVE-2 et U-ACCOMPLISH respectivement 36,3 % vs 7,4 % et 44 % vs 8,3%) et pour la rémission endoscopique de 14% environ (resp. 13,7 % vs 1,3 % et 18,2 % vs 1,7%). Une cicatrisation muqueuse histo-endoscopique à S8 est obtenue chez 10% des patients sous traitement versus 1% sous placebo.

### Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans les études d'induction à l'aide des scores IBDQ et FACIT-F à la semaine 8.

L'analyse, dans la population globale, n'est pas exploratoire, ces critères étant analysés selon une procédure séquentielle hiérarchisée, et tous les tests effectués étant statistiquement significatifs. Les résultats sont en faveur du groupe upadacitinib 45 mg en comparaison au placebo en termes de qualité de vie et de retour à la vie normale du patient (réduction des besoins impérieux, douleurs abdominales, de la fatigue mesurée par le score FACIT-F, symptômes de la maladie via le score spécifique IBDQ). (Cf. résultats détaillés en annexe).

### Analyses exploratoires dans le sous-groupe des patients en échec de biothérapie

Les patients Bio-IR (ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à au moins un traitement biologique antérieur, correspondant à la population demandée pour le remboursement) ont fait l'objet d'une randomisation stratifiée, d'une analyse en sous-groupe prévue au protocole, mais **sans gestion du risque de faux positif lié à la multiplicité des tests effectués. Seules les données de certains critères de jugement sont rapportées.**

**Aucune analyse spécifique des caractéristiques de ces patients n'est rapportée.** Celles-ci ont considérées comme identiques à celles des patients pré-exposés à un traitement biologique, 95,1 à 99,4% d'entre eux selon les groupes de traitement étant Bio-IR dans les deux études d'induction.

La RCH était diagnostiquée depuis 8,1 à 9,8 ans en moyenne. Le score Mayo (MCS) adapté était > 7 pour 40,9 à 45,1% des patients et le MCS total était > 9 pour 51,6 à 57,8% des patients, indiquant que les patients avaient le plus souvent une maladie sévère, cela étant confirmé par les taux élevés de calprotectine fécale à l'inclusion (moyenne de 2 999 à 3 708 µg/g). En termes d'antécédents de traitements et de réponse à ces traitements, ces patients pré-exposés à un traitement biologique avaient été traités par un anti-TNFα pour 89,0 à 94,2% d'entre eux. Parmi ceux appartenant au groupe Bio-IR (95,1 à 99,4% d'entre eux) : 32,1 à 39,1% avaient reçu un seul traitement biologique, 60,7 à 67,9% avaient reçu 2 traitements biologiques ou plus. Enfin, 44,8 à 49,5% des patients pré-exposés à un traitement biologique étaient traités par des corticoïdes systémiques à l'inclusion, et < 2,5% recevaient un immunomodulateur.

### Résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients en échec de biothérapie

Les proportions de patients en rémission clinique selon le MCS adapté ont été les suivantes :

- dans U-ACHIEVE-2 : 17,9% dans le groupe upadacitinib 45 mg et 0,4% dans le groupe placebo (différence de + 17,5%, IC95 [11,4 ; 23,6])
- dans U-ACCOMPLISH : 29,6% dans le groupe upadacitinib 45 mg et 2,4% du groupe placebo (différence de +27,1%, IC95 [19,6 ; 34,7]).

Le pourcentage de patients en rémission endoscopique a varié de 9 à 13% dans les groupes upadacitinib 45 mg et de 0 à 1% dans le groupe placebo :

- dans U-ACHIEVE : 28,9% dans le groupe upadacitinib 45 mg et 0% sous placebo (différence de +8,9% (IC95 [4,6 ; 13,3]) ;
- dans U-ACCOMPLISH : 2,7% dans le groupe upadacitinib 45 mg et 1,2% sous placebo (différence de +11,6% (IC95 [6,1 ; 17,0]).

#### 3.2.1.2 Phase d'entretien (maintien de la rémission)

Les résultats exposés sont ceux de l'analyse principale dans la population ITT, correspondant aux 451 premiers patients randomisés et répondeurs après 8 semaines d'induction par upadacitinib 45 mg inclus dans la cohorte 1 pour un traitement d'entretien de 52 semaines. Les résultats, exploratoires, chez les patients Bio-IR sont décrits après ceux de l'analyse principale.

## Méthodologie

### Objectif

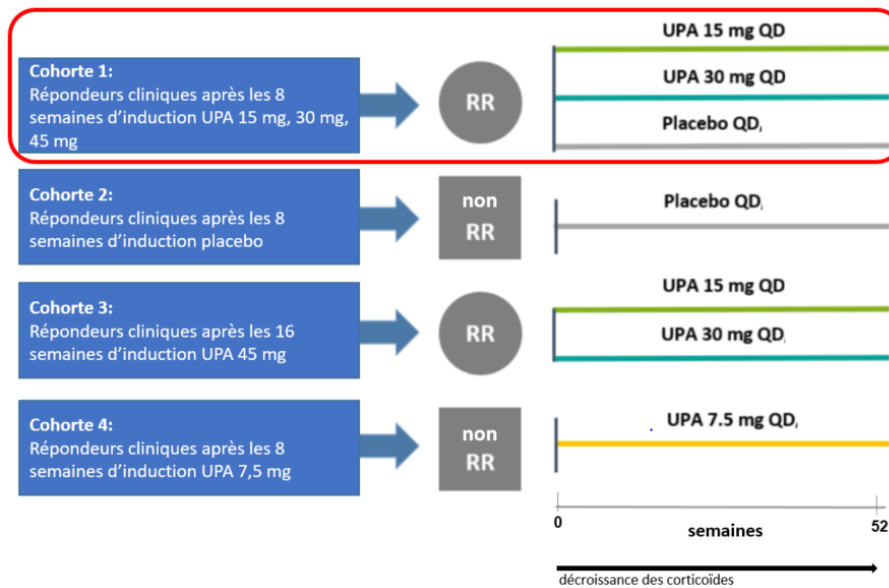
Démontrer la supériorité d'efficacité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg, une fois par jour par rapport au placebo chez des adultes atteints de RCH active modérée à sévère ayant eu une réponse clinique (selon le score Mayo adapté) après le traitement d'induction dans les études U-ACHIEVE 1d<sup>8</sup>, U-ACHIEVE 2 et U-ACCOMPLISH.

### Schéma de l'étude

Etude de phase III de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle en deux groupes parallèles, multicentrique. Il était prévu 4 cohortes dans l'étude ; celle d'intérêt est la cohorte 1 incluant les patients en réponse clinique dans le groupe upadacitinib après 8 semaines d'induction.

8 Le programme de développement clinique U-ACHIEVE était composé de 3 parties distinctes considérées comme des études indépendantes : partie 1 de phase IIb (U-ACHIEVE 1) de détermination de dose (7,5 mg, 15 mg, 30 mg et 45 mg en une fois par jour) pour identifier la dose d'induction dans les études de phase III (dont la partie 2) ; partie 2 (U-ACHIEVE 2) de phase III, une étude d'induction et partie 3 (U-ACHIEVE 3) de phase III, l'étude d'entretien.

Une seconde randomisation a été faite pour cette cohorte avec une stratification sur le statut d'échec aux traitements antérieurs (Bio-IR/non Bio-IR), le statut de rémission clinique à la semaine 0 d'U-ACHIEVE 3 (oui/non), la dose reçue lors de la phase d'induction (pour les patients issus d'U-ACHIEVE 1) et l'utilisation de corticoïdes à la semaine 0 d'U-ACHIEVE 3 (oui/non). Seulement 7 patients ont été inclus en France.



**Figure 1 : Schéma d'étude d'U-ACHIEVE 3**

RR : re-randomisation

### Traitements reçus

Le traitement reçu au cours d'U-ACHIEVE 3 dépendait du traitement reçu au cours d'U-ACHIEVE 1, U-ACHIEVE 2 et U-ACCOMPLISH. Pour la cohorte 1 (cohorte d'intérêt pour le présent dossier incluant des patients traités par upadacitinib à la posologie autorisée pendant 8 semaines et en réponse clinique), les patients étaient re-randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir en double aveugle :

- upadacitinib 15 mg (1 comprimé par voie orale) une fois par jour,
- upadacitinib 30 mg (1 comprimé par voie orale) une fois par jour,
- ou un placebo par voie orale une fois par jour.

### Critère de jugement principal

- Proportion de patients en rémission clinique selon le score MCS adapté à la semaine 52.

### Autres critères évalués avec gestion du risque alpha à la semaine 52

- proportion de patients ayant une amélioration endoscopique ; maintenant une rémission clinique selon le score Mayo adapté parmi les patients ayant atteint la rémission clinique à la fin de la phase d'induction ; atteignant une rémission clinique selon le score Mayo adapté sans corticoïdes durant  $\geq 90$  jours, parmi les patients en rémission clinique à la fin de la phase d'induction ; maintenant une amélioration endoscopique parmi les patients ayant une amélioration endoscopique à la fin de la phase d'induction ; atteignant une rémission endoscopique ; maintenant une réponse clinique selon le score MCS adapté ; ayant une amélioration histo-endoscopique de la muqueuse ; avec une cicatrisation muqueuse ; sans impériosité ; sans douleur abdominale.
- variation du score IBDQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion.
- variation du score FACIT-F par rapport à l'inclusion.

## Résultats d'efficacité (dont qualité de vie) dans la population globale

### Population de l'étude

Dans U-ACHIEVE 3, 1 046 patients ont été inclus. Parmi eux, 847 patients ont été inclus dans la cohorte 1 des patients répondeurs après 8 semaines de traitement d'induction par upadacitinib.

Seuls les résultats de l'analyse principale considérant les 451 premiers patients inclus dans la cohorte 1 (population ITT\_A), comme prédéfini dans le protocole, sont présentés par la suite. Dans cette population ITT\_A, les patients ont été re-randomisés dont 148 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg (dont 99 (66,8%) ont terminé l'étude, 154 patients dans le groupe upadacitinib 30 mg (121 (78,6%) ont terminé l'étude) et 149 patients dans le groupe placebo (51 (34,2%) ont terminé l'étude). La moitié des arrêts prématurés dans le groupe placebo était en rapport avec une efficacité insuffisante.

Les patients ont été majoritairement des hommes (55,8 à 64,2%), avec un âge médian de 40 à 41 ans. En termes d'antécédents de traitements et de réponse au moment de l'inclusion dans la phase d'induction, on note que :

- 45,6 à 52,6% des patients étaient non-Bio-IR (naïfs de traitement biologique ou ayant reçu un traitement biologique interrompu pour un motif autre qu'une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance),
- 47,4 à 54,4% des patients étaient Bio-IR (donc avaient eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un traitement biologique antérieur). Dans ce sous-groupe de patients :
  - les traitements biologiques les plus fréquemment reçus étaient : infliximab (29,7 à 34,4% des patients), adalimumab (19,5 à 27,5%) et vedolizumab (22,3 à 28,2%),
  - parmi l'ensemble des patients ayant précédemment reçu un traitement biologique :
    - 40,3 à 46,1% des patients avaient reçu à la fois un anti-TNF $\alpha$  et le vedolizumab,
    - 5,6 à 8,0% avaient reçu du vedolizumab seul (sans anti-TNF $\alpha$ ).
- 37,0 à 40,3% des patients étaient traités par des corticoïdes systémiques à l'inclusion, et moins de 1% des patients recevaient un immunomodulateur.

### Critère de jugement principal

A la semaine 52, la proportion de patients en rémission clinique selon le score MCS adapté a été plus élevée dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg que dans le groupe placebo :

- 42,3% des patients dans le groupe upadacitinib 15 mg versus 12,1% dans le groupe placebo, soit une différence en faveur de l'upadacitinib de +30,7%, IC95 [21,7 ; 39,8],  $p < 0,001$  ;
- 51,7% des patients dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 12,1% dans le groupe placebo, soit une différence en faveur de l'upadacitinib de 39,0%, IC95 [29,7 ; 48,2],  $p < 0,001$ .

### Autres résultats

La supériorité d'efficacité de l'upadacitinib en comparaison au placebo a été mise en évidence pour tous les critères secondaires hiérarchisés cliniques, endoscopiques et histologiques. On relève notamment pour les critères endoscopiques :

- la supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg par rapport au placebo sur la proportion de patients ayant une amélioration endoscopique (critère 4) maintenue à 52 semaines parmi ceux ayant eu une amélioration endoscopique à la fin du traitement d'induction (61,6% dans le groupe upadacitinib 15 mg et 69,5% dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 18,9% dans le groupe placebo,  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).
- une proportion de patients plus élevée avec rémission endoscopique à la semaine 52 (critère 5, difficile à obtenir) dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg que dans le groupe placebo



(24,2% dans le groupe upadacitinib 15 mg et 25,9% dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 5,6% dans le groupe placebo,  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).

## Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude d'entretien à l'aide des scores IBDQ et FACIT-F à la semaine 52. L'analyse, dans la population globale, n'est pas exploratoire, ces critères étant analysés selon une procédure séquentielle hiérarchisée, et tous les tests effectués étant statistiquement significatifs. Les résultats sont en faveur des groupes upadacitinib 10 et 30 mg en comparaison au placebo à 52 semaines chez les patients ayant répondu à l'upadacitinib (RINVOQ) comme traitement d'induction. En particulier, on note :

- la persistance de l'amélioration des symptômes les plus invalidants de la RCH avec
  - plus d'1 patient sur 2 patients traités ne rapportant plus d'impériosité (56,1-63,6% vs 17,4% ;  $p < 0,001$ ),
  - une différence en faveur de l'upadacitinib (RINVOQ) sur la fatigue (amélioration du score FACIT-F de +8,7 et +9,5 points dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg vs 3,7 points dans le groupe placebo ;  $p < 0,001$ ),
- le maintien de l'amélioration de la symptomatologie de la maladie évalué par le questionnaire IBDQ validé et spécifique des MICI (+49,2 et +58,9 points dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 17,9 points dans le groupe placebo,  $p < 0,001$ ).

Tableau 1 : Résultats de qualité de vie à la semaine 52 dans la population globale ITT\_A - étude d'entretien U-ACHIEVE 3

	UPA 15 mg (N = 148) % ou diffé- rence moyenne	UPA 30 mg (N = 154) % ou diffé- rence moyenne	Placebo (N = 149) % ou diffé- rence moyenne	Différence UPA 15 mg vs placebo % ou différence des moindres carrés [IC95] p <sup>a</sup>	Différence UPA 30 mg vs placebo % ou différence des moindres carrés [IC95] p <sup>a</sup>
<b>Critères hiérarchisés</b>					
<b>8. Variation du score IBDQ par rapport à l'inclusion (points)</b>	49,2	58,9	17,9	+ 31,3 d [22,0 ; 40,7] < 0,001	+ 41,0 d [31,4 ; 50,6] < 0,001
<b>6. Absence d'impériosité</b>		63,6	17,4	+ 38,7 [28,9 ; 48,5] < 0,001	+ 45,1 [35,5 ; 54,8] < 0,001
<b>11. Absence de douleur abdominale (%)</b>	45,9	55,3	20,8	+ 24,3 [14,2 ; 34,5] < 0,001	+ 33,7 [23,6 ; 43,9] < 0,001
<b>12. Variation du score FACIT-F à la semaine 52 par rapport à l'inclusion (points)</b>	8,7 [7,0 ; 10,5]	9,5 [7,8 ; 11,2]	3,7 [1,9 ; 5,4]	+ 5,1 [2,7 ; 7,5] < 0,001	+ 5,9 [3,4 ; 8,3] < 0,001
<b>Autres scores exploratoires</b>					
<b>Réponse IBDQ (augmentation ≥ 16 points par rapport à l'inclusion (%))</b>	68,9	78,6	39,6	+ 28,7 [18,0 ; 39,4]	+ 38,3 [28,1 ; 48,6]

a : uniquement pour les critères hiérarchisés (non précisé pour les critères exploratoires)

## Analyses exploratoires dans le sous-groupe des patients en échec de biothérapie

L'analyse exploratoire dans ce sous-groupe pour lequel le remboursement est sollicité et qui représente plus de la moitié des patients analysés suggère un bénéfice similaire à celui de la population globale ainsi qu'un bénéfice en termes de rémission sans corticoïdes.

### 3.2.2 Résultats versus CCP issues de comparaisons indirectes

#### 3.2.2.1 Méta-analyse publiée (Lasa JS et al., 2021) :

Bien que les données de cette comparaison indirecte suggèrent que l'upadacitinib (RINVOQ) soit le plus efficace en comparaison aux autres médicaments en induction sur la rémission clinique (pas de différence sur l'amélioration endoscopique entre les traitements), ces résultats ne sont pas commentés, cette méta-analyse en réseau ayant les limites majeures suivantes :

- forte hétérogénéité, soulevant un doute quant au respect de l'hypothèse de transitivité, notamment du fait du regroupement d'essais sur des malades naïfs ou non aux traitements biologiques ;
- absence rapportée d'évaluation de l'hypothèse de cohérence quand elle est possible ;
- suivi différent pour évaluer la réponse à l'induction (6-14 semaines) ou l'entretien (26-66 semaines).

#### 3.2.2.2 Méta-analyse réalisée par le laboratoire AbbVie, non publiée<sup>9</sup>

Une méta-analyse en réseau (NMA) a également été effectuée par le laboratoire, non évaluée par l'EMA et non publiée, concernant les patients précédemment exposés à une biothérapie. Les auteurs ont réalisé une NMA bayésienne avec *a priori* vagues, à la suite d'une revue systématique sélectionnant les études cliniques randomisées uniquement. Les mêmes traitements ont été retenus que dans la méta-analyse précédente (sauf l'étrolizumab dont le développement a été interrompu) : upadacitinib (RINVOQ), filgotinib (JYSELECA), ozanimod (ZEPOSIA), tofacitinib (XELXANJ), ustekinumab (STELARA), vedolizumab (ENTYVIO), adalimumab (HUMIRA), golimumab (SIMPONI) et infliximab (REMICADE). Plusieurs critères d'efficacité ont été définis (sans hiérarchie rapportée) : rémission clinique, réponse clinique, puis endoscopique, de même que sur la tolérance : effets indésirables (EI), EI graves (EIG), infections sévères, à l'origine de 20 comparaisons statistiques avec mesure d'effet. Le réseau est en forme d'étoile, tous les traitements étant ancrés sur le placebo comme comparateur commun. Une recherche d'hétérogénéité entre études a été réalisée, référencée (CADTH 2020). Les sources d'hétérogénéité ont concerné : la définition des critères de jugement (évaluées en post-induction à 40 ou 54 semaines, la lecture des endoscopies standardisée ou non, la gestion des données manquantes, les caractéristiques des populations incluses (exposition antérieure aux traitements biologiques ou non, sévérité de la RCH, prédominance asiatique, prise de corticoïdes ou immunomodulateurs ...). Les auteurs ont également considéré un modèle ajusté sur le risque de base, lui-même estimé dans les bras placebo comme « proxy » des modificateurs d'effet potentiels.

La démonstration d'un bénéfice relatif en termes clinique n'est apportée que versus placebo, filgotinib (100 et 200mg), ustekinumab, adalimumab et tofacitinib chez les naïfs de traitement biologique, et versus placebo, filgotinib (100 et 200 mg), adalimumab, vedolizumab et ozanimod chez les exposés. Cette seconde NMA apparaît donc mieux réalisée (en termes d'analyse de l'hétérogénéité, des populations naïves ou précédemment exposées) que la précédente. Cependant, l'interprétation des résultats uniquement sur la base des valeurs et des classements SUCRA doit être prudente, les scores

<sup>9</sup> Rapport technique (Medicus Economics, Mars 2022- 223 pages)

SUCRA omettant la précision des estimations fournies, et l'ampleur des différences entre les mesures d'effet des traitements comparés.

### 3.3 Profil de tolérance

L'upadacitinib est commercialisé aux USA (depuis août) et en Europe (décembre) depuis 2019 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients entre août 2019 et fin janvier 2022 à RINVOQ est estimée par le laboratoire à environ 151 000 patients/année.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique est généralement similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans la rectocolite hémorragique, selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 3\%$  des patients) dans les essais cliniques contrôlés versus placebo avec l'upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg ont été les suivants : **infections des voies respiratoires supérieures (19,9 %)**, l'augmentation de la CPK dans le sang (7,6 %), l'acné (6,3 %), la neutropénie (6,0 %), le rash (5,2 %), **le zona (4,4 %)**, l'hypercholestérolémie (4,0 %), la folliculite (3,6 %), l'herpès (3,2 %) et la grippe (3,2 %). Pour rappel, dans les autres indications AMM, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 2\%$  des patients) dans les essais cliniques contrôlés par placebo ont été les suivants :

- avec l'upadacitinib 15 mg dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale :
  - **infections des voies respiratoires supérieures (19,5 %), les bronchites (3,9 %), les nausées (3,5 %)**, la neutropénie (2,8 %), la toux (2,2 %),
  - augmentation de l'alanine transaminase (4,3 %), de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang (8,6 %), de l'aspartate transaminase (2,2 %) et hypercholestérolémie (2,2 %).
- avec l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg dans la dermatite atopique :
  - **infections des voies respiratoires supérieures (25,4 %), acné (15,1 %), herpès (8,4 %), céphalées (6,3 %)**, la toux (3,2 %), la folliculite (3,2 %), les douleurs abdominales (2,9 %), les nausées (2,7 %), neutropénie (2,3 %), la pyrexie (2,1 %) et la grippe (2,1 %),
  - augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) (5,5 %).

#### Événements et effets indésirables d'intérêts

##### Risques sérieux d'effets indésirables : cardiovasculaires, cancer, thrombo-embolie veineuse, surmortalité chez certains patients

Suite aux résultats de tolérance des études de surveillance ORAL post-commercialisation du tofacitinib (XELJANZ, Pfizer) et de l'étude observationnelle I4V-MC-B023 pour le baricitinib (OLUMIANT, Lilly), une réévaluation des inhibiteurs de JAK (anti-JAK) par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC<sup>10</sup> - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a été faite à la demande de l'EMA. La réévaluation a concerné également CIBINGO (abrocitinib, Pfizer), JYSELECA (filgotinib, Galapagos/Gilead) et **RINVOQ (upadacitinib, AbbVie)**. JAKAVI (ruxolitinib, Novartis) et INREBIC (fédratinib, Bristol-Myers Squibb, BMS), utilisés dans le traitement des myélofibroses, n'ont pas été examinés.

Le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires (octobre 2022) :

<sup>10</sup> Il s'agit d'une demande de réévaluation faite par la Commission Européenne (CE dans le cadre d'une procédure d'arbitrage d'Article 20 initiée en date du 11/02/2022. Communiqué de presse de l'EMA du 28/10/2022.

- La réévaluation « a confirmé que **XELJANZ augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha** ».
- Le PRAC conclue que « ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », donc dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, l'arthrite idiopathique juvénile, la spondylarthrite axiale, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique et la pelade (ou alopecia areata). **Il recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer.**
- Il suggère **d'utiliser les inhibiteurs de JAK « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses et que** « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »

A noter **qu'une revue des mêmes risques a conduit la Food and Drug Administration (FDA) à restreindre en 2021 les indications de XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib) et RINVOQ (upadacitinib).**

**Le RCP actuel précise que les infections graves sont des effets indésirables graves fréquents :**

- La fréquence des infections dans les études d'induction contrôlées par placebo après 8 semaines a été de 20,7 % dans le groupe upadacitinib 45 mg versus 17,5 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo, après 52 semaines cette fréquence a été respectivement de 38,4 % et 40,6 dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg %, versus 37,6 % dans le groupe placebo. Le pourcentage d'infections à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg a été respectivement de 73,8 et 82,6 événements pour 100 patients-année.
- La fréquence des infections graves dans les études d'induction après 8 semaines a été de 1,3 % dans les groupes upadacitinib 45 mg et placebo. Aucune infection grave supplémentaire n'a été observée après 8 semaines supplémentaires de traitement par l'upadacitinib 45 mg. De même dans l'étude d'entretien et après 52 semaines, cette fréquence n'a pas été accrue sous upadacitinib (respectivement de 3,2 % et 2,4 % dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus 3,3 % dans le groupe placebo).

**Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)**

- La fréquence du zona dans le groupe upadacitinib 45 mg a été de 0,6 % versus 0 % dans le groupe placebo dans les études d'induction de 8 semaines. Cette fréquence du zona était de 3,9 % après 16 semaines de traitement par l'upadacitinib 45 mg. Dans l'étude d'entretien de 52 semaines, la fréquence du zona dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg a été de 4,4 % et 4,0 %, respectivement, versus 0 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de zona à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg a été respectivement de 5,7 et 6,3 événements pour 100 patients-année. La fréquence des infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose et du zona) selon les données des études d'induction et de l'étude d'entretien n'a pas été accru sous upadacitinib en comparaison au placebo. Des modalités de minimisation du risque sont prévues pour l'utilisation de l'upadacitinib (RINVOQ) pour les risques suivants : infections graves et opportunistes (incluant la tuberculose et le zona), malformations fœtales, événements cardiovasculaires majeurs et événements thromboemboliques (**brochure éducative à l'attention des professionnels de santé pour les informer ; carte de surveillance patient attirant leur attention**).

- Une actualisation du RCP est en cours pour inclure le surrisque possible d'infections urinaires (recommandation du PRAC).

### Personnes âgées

Les données d'évaluation de l'upadacitinib (RINVOQ) sont limitées chez les patients âgés de 65 ans et plus. Chez ceux atteints de rectocolite hémorragique, le pourcentage global d'événements indésirables a été plus élevé à la dose de 30 mg d'upadacitinib qu'à celle de 15 mg en traitement d'entretien.

Le résumé des risques du PGR de RINVOQ (upadacitinib) (version 5.2 de juillet 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose</li> <li>- Zona</li> </ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur maligne</li> <li>- Événement indésirable cardiaque majeur (EICM)</li> <li>- Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> <li>- Lésion hépatique d'origine médicamenteuse</li> <li>- Malformation fœtale après une exposition in utero</li> </ul>
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus</li> <li>- Utilisation chez les patients ayant une infection chronique par l'hépatite B ou l'hépatite C non traitée</li> <li>- Utilisation chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée</li> <li>- Utilisation chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère</li> <li>- Profil de tolérance à long terme</li> <li>- Profil de tolérance à long terme chez les adolescents atteints de dermatite atopique</li> </ul>

## 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

## 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Sans objet.

## 3.6 Programme d'études

### 3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Chez l'adulte :

Indication	Etude	Objectif	Disponibilité des données
Rectocolite hémorragique	NCT03006068	Étude de phase 3 évaluant la tolérance et l'efficacité à long terme de l'upadacitinib chez les patients atteints de RCH qui n'ont pas répondu à la fin de la période d'induction dans l'étude M14-234 sous-étude 1, qui ont eu une perte de réponse pendant la période d'entretien de l'étude M14-234 Sous-étude 3, ou qui ont complété l'étude M14-234 Sous-étude 3.	Trimestre 2, 2024

→ En pédiatrie : néant.

## 4. Discussion

Le bénéfice clinique de RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH repose sur trois études de phase III, comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, qui démontrent son efficacité en comparaison au placebo, tant pour l'induction de la rémission de la poussée de RCH (deux études) que pour son maintien (une étude). La taille des effectifs de ces études et la représentativité des patients atteints de RCH est acceptable. En comparaison au placebo, la taille d'effet dans la population globale évaluée est pertinente sur les critères cliniques et endoscopiques. Les données suggèrent aussi un effet bénéfique sur la qualité de vie des patients (réduction pertinente du nombre de selles). Une comparaison indirecte n'a pas mis en évidence de supériorité de l'upadacitinib (RINVOQ) en termes d'efficacité par rapport autres médicaments (agent biologique) dans le traitement de la RCH en traitement d'entretien, y compris en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement.

La portée des résultats est limitée par plusieurs points majeurs (cf. EPAR) rendant difficile son positionnement dans la stratégie thérapeutique, du fait de **limites méthodologiques importantes** :

- l'évaluation de l'upadacitinib dans la RCH a été faite en comparaison au placebo tant en 2<sup>ème</sup> ligne (échec aux seuls traitements conventionnels) qu'en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (échec aux traitements conventionnels, anti-TNF et au védolizumab). Or il existe des comparateurs cliniquement pertinents dans ces deux lignes de la stratégie thérapeutique. La comparaison au placebo est discutable et regrettable pour les patients notamment pour ceux ayant reçu un traitement prolongé en entretien.
- les études d'induction ont inclus des patients en échec, naïfs et non naïfs de traitement biologique, tant pour la phase d'induction que pour la phase d'entretien. Le laboratoire revendique dans ces conditions la seule prise en charge en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement. Cependant, aucun ajustement de multiplicité pour les tests inférentiels des critères d'évaluation dans ce sous-groupe n'a été fait ; les résultats, exploratoires, ne permettent pas d'estimer de manière robuste la taille d'effet après échec des traitements conventionnels, en comparaison aux anti-TNF et au védolizumab, ou en 3<sup>ème</sup> ligne après échec des anti-TNF et du védolizumab.

Concernant le profil de tolérance de l'upadacitinib, les études dans la RCH n'apportent pas de nouveaux éléments par rapport au profil de tolérance connu dans les autres indications. On retrouve notamment l'augmentation de fréquence des zonas (4% vs 0% dans l'étude d'entretien), l'augmentation légère ou modérée des CPK et des transaminases.

En revanche, le PRAC européen (et la FDA, USA) a confirmé récemment (octobre 2022) que XELJANZ augmentait le risque de troubles cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombo-embolie veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF-alpha. Ces résultats de sécurité s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques », donc dans la rectocolite hémorragique. **Le PRAC recommande de n'utiliser les anti-JAK « que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible » chez les plus de 65 ans, les patients à risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer. Il suggère d'utiliser les inhibiteurs de JAK « avec prudence » chez les patients ayant des facteurs de risque d'autres thrombo-embolies veineuses et que « les doses doivent être réduites dans certains groupes de patients qui ont un risque de thrombo-embolies veineuses, de cancer ou de problèmes cardiovasculaires majeurs. »**

Compte tenu des données d'efficacité et du profil de tolérance de l'upadacitinib (RINVOQ), et des limites en termes de transposabilité des résultats en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement du fait de données provenant d'une comparaison au seul placebo chez des patients naïfs et non naïfs traitement biologique, l'impact de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbi-mortalité de la RCH et sur la qualité de vie en comparaison aux autres médicaments disponibles n'est pas démontré. En conséquence, RINVOQ

(upadacitinib) ne démontre pas qu'il apporte une réponse au besoin médical mal couvert identifié. Il peut représenter une nouvelle option thérapeutique après échec des traitements conventionnels, des anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) et du védolizumab (ENTYVIO).

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'extension d'indication du « *Traitement de la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique* » :

### 5.1 Place de RINVOQ (upadacitinib) dans la stratégie thérapeutique

Dans la RCH active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, compte tenu de l'absence de donnée clinique permettant de situer l'intérêt thérapeutique de l'upadacitinib (RINVOQ) par rapport :

- d'une part aux anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab et golimumab) et au védolizumab (ENTYVIO),
- d'autre part par rapport à l'ustekinumab (STELARA), au tofacitinib (XELJANZ) et au filgotinib (JYSELECA),

la Commission considère que l'upadacitinib (RINVOQ) est réservé aux patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab. L'upadacitinib est contre-indiqué pendant la grossesse. Par ailleurs, conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation du profil de tolérance des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque autres de thrombo-embolies veineuses. En cas de recours à un anti-JAK, sur la base des données cliniques disponibles, l'upadacitinib (RINVOQ) est celui à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention.

### 5.2 Service Médical Rendu

- ➔ Gravité de la maladie : la RCH est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.
- ➔ La spécialité RINVOQ (upadacitinib) est un médicament à visée symptomatique de la RCH et à visée préventive des récidives.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'upadacitinib chez l'adulte dans le traitement de la RCH est important, avec notamment un effet établi sur des critères endoscopiques et de qualité de vie.
- ➔ Existence d'alternative : il existe des comparateurs cliniquement pertinents en 2<sup>ème</sup> et en 3<sup>ème</sup> lignes de traitement (cf. paragraphe 2.3.1).
- ➔ Ce médicament est recommandé chez les adultes atteints de RCH qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab. De plus, comme les autres anti-JAK dans la RCH, RINVOQ (upadacitinib) est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique

appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque autres que des thrombo-embolies veineuses. En cas de recours à un anti-JAK, sur la base des données cliniques disponibles, l'upadacitinib (RINVOQ) est celui à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. Elle est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie ;
- du besoin médical partiellement couvert y compris en 3<sup>ème</sup> ligne du traitement de la RCH ;
- d'une taille d'effet en comparaison au placebo cliniquement pertinente en induction et entretien ;
- de résultats montrant un bénéfice sur la qualité de vie des patients en comparaison au placebo notamment au cours de l'étude d'entretien ;

mais aussi de l'absence de réponse au besoin identifié, avec :

- une efficacité de l'upadacitinib seulement établie en comparaison au placebo et de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité en comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents ;
- l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact attendu sur le parcours de soins et la colectomie ;
- des données de tolérance pour les anti-JAK ;

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

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RINVOQ (upadacitinib) est important uniquement dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication (RCH) et aux posologies de l'AMM chez ces patients.**

### → Taux de remboursement proposé : 65 %

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et au védolizumab.



### 5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique des études pivots (contrôlées, randomisées, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement y compris de qualité de vie, taille des effectifs), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ;
- de la démonstration de supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo, avec une quantité d'effet pertinente tant à la phase d'induction qu'à la phase d'entretien ; de l'absence de démonstration d'un effet sur le recours à la colectomie ;
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF $\alpha$  chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNF $\alpha$ , et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles ;
- et du profil de tolérance de l'upadacitinib ;

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 rectocolite hémorragique chez l'adulte.

### 5.4 Population cible

La population cible de RINVOQ (upadacitinib) correspond selon l'indication AMM aux adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique.

**La population cible de RINVOQ (upadacitinib) dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab (ENTYVIO).**

Estimation

- Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence de la RCH n'a été retrouvée. Aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF $\alpha$ .
- Selon l'avis rendu pour ENTYVIO (védolizumab) le 7/01/2015, la population cible de STELARA (ustekinumab) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec au traitement conventionnel et au traitement biologique (anti-TNF $\alpha$  et védolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, des anti-TNF $\alpha$  et du védolizumab est moindre et serait de l'ordre de 5 000 patients.
- En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la RCH est stable, le nombre de patients concernés en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement peut être approché par les données de population rejointe des bases de données de l'Assurance Maladie comme le nombre de patients en Affection Longue Durée, ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » laquelle recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017 et dont l'incidence est de 17 270 patients par an. Par ailleurs, la croissance moyenne de la prévalence entre 2013 et 2017 a été de 4% et celle de l'incidence de 7,3%. En France, la RCH représente environ 40% des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à

sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ <sup>1112</sup>.

Conclusion : la population cible de RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes en échec au traitement conventionnel et/ou au traitement biologique (anti-TNF $\alpha$  et védolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, et des médicaments biologiques (anti-TNF $\alpha$  ou védolizumab) serait moindre, de l'ordre de 5 000 patients. Par ailleurs, une proportion de patients en échec à un anti-TNF $\alpha$  bénéficiera de diverses stratégies, actuellement mises en place en pratique clinique courante, d'optimisation de leurs traitements anti-TNF $\alpha$  : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF $\alpha$ ) et certains patients seront orientés vers la chirurgie. D'autres patients recevront en alternative le védolizumab (ENTYVIO). Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser ces proportions. Enfin la maladie concerne les deux sexes en proportion similaire.

**Au total, la population dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des adultes atteints de RCH active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 5 000 adultes.**

## 5.5 Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication dans la RCH, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement

---

11 HAS. Avis de la Commission de la Transparence de STELARA du 22/07/2020.

12 HAS. Avis de la Commission de la Transparence de XELJANZ du 20/03/2019.

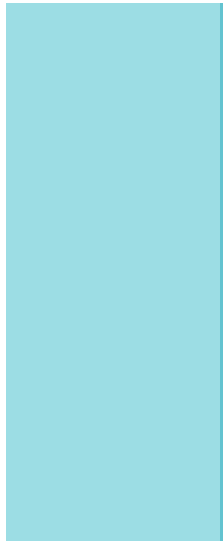
## 6. ANNEXE

### ANNEXE : comparateurs cliniquement pertinents de RINVOQ (upadacitinib) dans la RCH chez l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>En 2ème intention, en échec aux traitements conventionnels</b>						
<b>HUMIRA (adalimumab)</b> Et ses biosimilaires Abbvie	Non	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	03/10/2012 (extension d'indication) : ASMR V dans la prise en charge de la RCH active, modérée à sévère intolérante ou ne répondant pas au traitement conventionnel (corticoïdes, azathioprine ou 6-mercaptopurine).	Oui
<b>REMICADE (infliximab)</b> Et ses biosimilaires MSD France	Non	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	07/05/2014 (réévaluation)	Important	ASMR II chez les patients atteints de RCH qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	Oui
<b>SIMPONI (golimumab)</b> MSD France	Non	Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	19/02/2014 (inscription)	Important	ASMR V dans le traitement de la RCH active modérée à sévère réfractaires aux traitements conventionnels.	Oui
<b>En 2ème intention, en échec aux traitements conventionnels et en alternative aux anti TNFα : védolizumab</b>						
<b>ENTYVIO (védolizumab)</b> Takeda	Non	Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).	18/03/2020 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la RCH en 2ème ligne (patients ayant eu une réponse insuffisante, perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF).	Oui

**En 3ème intention, en échec aux traitements conventionnels, aux anti-TNFα et au védolizumab**

<p><b>ENTYVIO</b> (védolizumab) <b>Takeda</b></p>	<p>Non</p>	<p>Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).</p>	<p>07/01/2015 (inscription)</p>	<p>Important uniquement chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF</p>	<p>ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients adulte atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNFα.</p>	<p>Oui</p>
<p><b>XELJANZ</b> (tofacitinib) <b>Pfizer</b></p>	<p>Non</p>	<p>Traitement de RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un médicament biologique.</p>	<p>20/03/2019 (inscription du dosage à 10 mg et extension d'indication pour le dosage à 5 mg)</p>	<p>Important chez les patients en échec* au traitement conventionnel (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et au traitement par anti-TNFα.  Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ayant une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel (c'est à dire les patients naïfs d'anti-TNFα), au regard des alternatives existantes.</p>	<p>ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients en échec* des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.</p>	<p>Oui</p>
<p><b>STELARA</b> (ustekinumab) <b>Janssen-Cilag</b></p>	<p>Non</p>	<p>Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.</p>	<p>22/07/2020 (EI)</p>	<p>Important uniquement chez les patients en échec** aux traitements conventionnels et aux traitements par anti-TNFα.</p>	<p>ASMR V dans la prise en charge de la RCH en 3ème ligne de traitement, c'est-à-dire dans les formes actives modérées à sévères en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) des traitements conventionnels et des anti-TNFα.</p>	<p>Oui</p>
<p><b>JYSELECA</b> (filgotinib) <b>Galapagos</b></p>	<p>Non</p>	<p>Traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel soit à un agent biologique</p>	<p>1/06/2022 (EI)</p>	<p>MODERE : uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements</p>	<p>ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la rectocolite hémorragique chez la femme adulte</p>	<p>Oui</p>



\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\*réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance.

conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au védolizumab.

INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale :

- chez les femmes dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, c'est-à-dire chez les femmes adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel mais naïf à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et au védolizumab ;
- chez les hommes.

ZEPOSIA (ozanimod) n'est pas considéré comme un comparateur clinique pertinent dans la mesure où sa place n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique de la RCH chez l'adulte (SMR insuffisant dans cette indication, cf. avis du 29/06/2022).

A noter que le développement de RINVOQ (upadacitinib) dans cette indication s'est fait de façon concomitante à celui de XELXANZ (tofacitinb), STELARA (ustékinumab) et JYSELECA (filgotinib).

---

RINVOQ 15 mg, 30 mg, 45 mg, 4 janvier 2023  
Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)