

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

risankizumab

SKYRIZI 360 mg et 600 mg,

solution injectable en cartouche (dosage à 360 mg), solution à diluer pour perfusion (dosage à 600 mg)

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

- Maladie de Crohn
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	– Indication de l'AMM : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie. » – Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. » – Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
SMR	Important dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. Insuffisant chez les autres patients.
ISP	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
ASMR	Pas de progrès dans la prise en charge de la maladie de Crohn (ASMR V).
Place dans la stratégie thérapeutique	SKYRIZI est un traitement de 3 ^{ème} intention, après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-

	mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).
Population cible	La population cible de SKYRIZI dans le traitement de la maladie de Crohn peut être estimée au maximum à 14 100 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats complets de l'étude de phase 3 SEQUENCE comparant l'efficacité de l'ustékinumab à celle du risankizumab dans le traitement de la maladie Crohn. Le cas échéant, elle réévaluera SKYRIZI au regard des médicaments disponibles.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etudes d'induction	8
3.2.2 Etude d'entretien FORTIFY	11
3.2.3 Comparaison indirecte	14
3.2.4 Etude SEQUENCE (en cours)	15
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Autres recommandations de la Commission	24
6. Annexes	26

1. Contexte

Nature de la demande	Extension d'indication
DCI (ATC) Présentations concernées*	risankizumab (L04AC18) SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 mL (60 mg/mL) (CIP : 34009 550 920 1 8) SKYRIZI 360 mg, solution injectable en cartouche – 1 cartouche de 2,4 mL (150mg/mL) + 1 injecteur corporel (CIP : 34009 302 625 8 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) (dosage à 360 mg) Collectivités (CSP L.5123-2) (dosages à 360 mg et 600 mg)
Demandeur	ABBVIE
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « <i>Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie.</i> » – Périmètre de l'indication concerné par la demande : « <i>Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.</i> » – Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/04/2019 (psoriasis) Date des rectificatifs : 21/11/2022 (indication dans la maladie de Crohn - MC) Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne (PRS)
Posologie dans l'indication évaluée	Maladie de Crohn : 600 mg en perfusion IV à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie d'une dose de 360 mg en injection SC à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients sans signes de bénéfice thérapeutique à la semaine 24. (Pour plus de précision, se référer au RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Immunosuppresseur, inhibiteur d'interleukine (IL-23)
Mécanisme d'action	Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant la sous-unité p19 de la cytokine humaine interleukine-23 (IL-23) sans se lier à l'IL-12. En empêchant la liaison de l'IL-23 à son récepteur, il inhibe la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération des cytokines pro-inflammatoires.

Information au niveau international*	Pour l'Europe : en cours d'évaluation. Aux Etats-Unis, SKYRIZI a une AMM depuis le 16/06/2022 dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère chez l'adulte.
Autres indications de l'AMM	Néant. Pour rappel, SKYRIZI (risankizumab) aux dosages de 75 mg et 150 mg en solution injectable (en seringue préremplie) est indiqué chez l'adulte dans le psoriasis en plaques et dans le rhumatisme psoriasique (Cf RCP) ¹ .
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : – Date d'examen : 22 février 2023. – Date d'adoption : 8 mars 2023. – Date d'audition du laboratoire : 5 avril 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite par l'AFA Crohn RCH France) Expertise externe : Oui.

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{2,3}

Description de la maladie

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif, de l'œsophage au rectum. Elle provoque inflammation et épaissement de la paroi, des ulcères, fissures et perforations. Maladie de cause inconnue, une prédisposition génétique, des facteurs immunologiques et environnementaux peuvent être associés. Elle concerne tous les âges, mais elle est plus souvent diagnostiquée chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans, avec une légère prédominance féminine. La localisation est pour 1/3 iléale isolée, 1/3 iléocolique et 1/3 colique isolée.

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

La MC est une maladie sévère évoluant par poussées avec des phases de rémission. Lors des poussées, elle se traduit principalement par des douleurs abdominales, des diarrhées avec ou sans émissions sanglantes. La fatigue est fréquente. La MC peut aussi s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, générales...). Les complications de l'inflammation sont la dénutrition, les anémies inflammatoires et/ou carencielles, le retard de croissance chez l'enfant. En cas de symptômes sévères, l'hospitalisation peut être nécessaire. Les lésions structurales peuvent s'aggraver à bas bruit se compliquant de sténoses au niveau de l'intestin grêle, de perforations et de fistules (dont anales) à l'origine de péritonites (localisées ou généralisées) et d'abcès. En cas d'atteinte colique étendue évoluant depuis plus de 8 ans, les patients ont un risque augmenté de cancer colorectal. Après 10 ans d'évolution, et bien que la moitié ait déjà été opérée, les récidives sont fréquentes.

¹ SKYRIZI à ces dosages (75 mg et 150 mg) est un médicament d'exception, remboursable (Séc soc à 65 % et Collectivités) uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

² AMELI. Maladie de Crohn : symptômes, diagnostic et évolution. (2022). <https://www.ameli.fr/essonne/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>.

³ AFA. Patients MICI & Monde du travail. 2017.

La MC altère donc de façon marquée la qualité des patients et son évolution au long cours est handicapante.

Épidémiologie

En France, la maladie de Crohn (MC) touche environ une personne sur 1 000. L'incidence est de l'ordre de 6 pour 100 000 habitants par an. L'incidence de la maladie de Crohn a augmenté de 5,3 à 7,6 cas pour 100 000 habitants entre 1988 et 2014 d'après le registre Epimad. Sur cette même période, la maladie a touché des sujets de plus en plus jeunes, avec une augmentation importante de l'incidence chez les adolescents (+ 126%)⁴. Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017, dont 92 060 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 149 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)⁵. En appliquant cette prévalence à la population de 18 ans ou plus (52 641 954 adultes, INSEE 1er janvier 2020), 78 436 patients adultes seraient concernés.

2.2 Prise en charge actuelle^{6,7}

Tous les patients atteints de MC sont à prendre en charge selon l'activité de la maladie appréciée par le Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Selon des recommandations internationales de 2021 (« STRIDE II »), les traitements visent à obtenir l'amélioration des symptômes cliniques à court terme, la rémission symptomatique et la normalisation des marqueurs de l'inflammation (CRP et CF) à moyen terme et l'obtention d'une cicatrisation muqueuse, la restauration de la qualité de vie et l'absence d'handicap liée à la maladie à plus long terme. La prise en charge actuelle fait appel d'abord à des traitements « conventionnels » : corticoïdes et immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate). En 2^{ème} ligne de traitement, des anti-TNFα (infliximab et adalimumab, également des immunosuppresseurs) sont réservés aux situations d'échec ou d'intolérance du traitement conventionnel. Chez certains patients, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNFα peuvent être observées.

Selon la nature de l'échec, diverses attitudes d'optimisation du traitement sont possibles :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα, voire ajout d'immunosuppresseurs ;
- changement pour un second anti-TNFα, voire reprise du premier anti-TNFα administré en cas d'échec d'un second anti-TNFα ;
- recours à un autre médicament « biologique » ayant une autre cible que l'anti-TNFα : le védolizumab (anti-intégrine) et surtout l'ustekinumab (anti-IL12/23) préconisés en 3^{ème} ligne après échec des traitements conventionnels et des anti-TNFα.

Aucun médicament n'a montré qu'il permettait d'éviter le recours à la chirurgie.

La chirurgie est une option également dans certains cas ; elle ne guérit pas la maladie (récidives fréquentes).

⁴ Gower-Rousseau C, Leroyer A, Génin M, Savoye G, Sarter H, Pariente B et al. Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014). Bull Epidemiol Hebd 2019;13:228-36. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/2019_13_2.html.

⁵ Cf. Avis de la Commission de transparence pour REMSINA (infliximab) du 7/10/2020.

⁶ Torres J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14(1):4-22.

⁷ Turner D et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology 2021;160(5):1570-1583.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation, c'est-à-dire chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie sont les suivants :

➔ **Traitements médicamenteux**

- En échec du traitement conventionnel (corticoïdes et immunosuppresseurs comme AZA ou 6-MP) : on dispose de deux comparateurs, des anti-TNFα : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires, voie SC) ; infliximab (REMICADE et ses biosimilaires, voie IV). Le védolizumab (ENTYVIO) et l'ustékinumab (STELARA) ont un SMR insuffisant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα.
- En échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde et au moins un anti-TNFα ou ayant des contre-indications médicales à ces traitements (3^{ème} ligne, indication revendiquée pour la prise en charge par le laboratoire), les alternatives sont les suivantes :
 - réintroduction d'un anti-TNFα (infliximab, adalimumab) ;
 - utilisation d'un traitement biologique ayant une autre cible que le TNFα :
 - ustékinumab (STELARA voies SC et IV), un inhibiteur d'interleukines anti-IL12 et -23.
 - védolizumab (ENTYVIO voies SC et IV), un inhibiteur sélectif de l'intégrine α4β7 humaine

Les évaluations faites par la Commission pour ces différents médicaments sont présentées en annexe 1.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

- chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la maladie de Crohn (MC) est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles de 2^{ème} et de 3^{ème} ligne. En cas d'échec des anti-TNFα (inefficacité, perte de réponse, intolérance), les options thérapeutiques sont néanmoins actuellement limitées. Il persiste donc un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez l'adulte dans les formes modérées à sévères.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles⁸

Dans le traitement de MC active modérée à sévère, l'évaluation thérapeutique du risankizumab (SKYRIZI 360 mg par voie SC et SKYRIZI 600 mg en perfusion IV) chez l'adulte repose sur les données de trois études cliniques randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, multicentriques (N=1 419 patients adultes atteints de MC active, modérée à sévère) :

⁸ Les résultats d'une étude de phase 3 (M20-259 ; « SEQUENCE ») comparant risankizumab et ustékinumab (STELARA) ne sont pas disponibles. L'objectif est de démontrer la non-infériorité du risankizumab par rapport l'ustékinumab sur la rémission clinique après 24 semaines, puis sa supériorité (90 mg en injection SC toutes les 8 semaines posologie d'entretien) en comparaison à l'ustékinumab sur la rémission endoscopique à 48 semaines. L'étude est menée chez des adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNFα (100% bio-IR). Seuls les résultats intermédiaires de non-infériorité sur la rémission clinique à 24 semaines sont disponibles. Les résultats de supériorité à 48 semaines sont attendus fin 2024 – début 2025. Les données de cette étude ne sont pas prises en compte dans cet avis.

- **deux études d'induction** de supériorité du risankizumab 600 mg et 1 200 mg (hors AMM) en injection par perfusion IV en comparaison au placebo après 12 semaines de traitement :
 - étude M16-006 (**ADVANCE**) faite chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement conventionnel antérieur (non-bio-IR) et/ou à au moins un traitement biologique antérieur (bio-IR) ;
 - étude M15-991 (**MOTIVATE**) faite chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement biologique antérieur (100% bio-IR) ;
- **une étude d'entretien M16-000 (FORTIFY)** de supériorité du risankizumab 360 mg et 180 mg en injection SC en comparaison au placebo après 52 semaines de traitement chez les patients ayant eu une réponse clinique sous risankizumab dans les études d'induction ADVANCE et MOTIVATE (non-bio-IR & bio-IR). La phase de suivi, non comparative, est en cours.

NB. A la demande de la FDA, un amendement 6.01 au protocole spécifique aux États-Unis (US) a été approuvé le 1 septembre 2020 pour les études d'induction et d'entretien. Dans le protocole USA, les co-critères de jugement principaux sont la rémission clinique (CDAI) à la semaine 12 et la réponse endoscopique (SES-CD) à la semaine 12. Dans le protocole hors États-Unis (OUS), les co-critères de jugement principaux sont la rémission clinique (SF/APS) à la semaine 12 et la réponse endoscopique (SES-CD) à la semaine 12. Seuls les résultats du protocole OUS sont présentés par le laboratoire.

- une **méta-analyse en réseau** comparant l'efficacité et le profil de tolérance de différents médicaments biologiques dans le traitement de la MC ;
- des **données d'utilisation** (cf. 3.4) recueillies dans le cadre de l'accès compassionnel mis en place en France depuis avril 2021. Le premier inclus a débuté le traitement le 13 avril 2021, et au 26 octobre 2022, 267 patients avaient été inclus.
- Une **étude en cours de phase 3 (M20-259 ; « SEQUENCE »)** comparant risankizumab et ustékinumab (STELARA).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etudes d'induction

3.2.1.1 Méthodologie des études ADVANCE et MOTIVATE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'études de phase 3 comparatives, randomisées, multicentriques (en France 55 patients recrutés par 11 sites dans MOTIVATE), dont l'objectif est de démontrer la supériorité du risankizumab par rapport au placebo pour induire une rémission chez des patients adultes atteints de MC active modérée à sévère après 12 semaines de traitement. **Les patients inclus avaient plutôt une forme modérée que sévère de MC au vu du score CDAI moyen à l'inclusion.**

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:2:1 dans ADVANCE et 1 :1 :1 dans MOTIVATE) pour recevoir par perfusion IV le risankizumab à la dose de 600 mg (dose recommandée par l'AMM) ou à la dose de 1 200 mg (hors AMM) ou un placebo aux semaines 0, 4 et 8. La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : nombre de biothérapies antérieures (≤ 1 , > 1) et utilisation concomitante de corticostéroïdes à l'inclusion (oui, non). Les patients pouvaient concomitamment recevoir les traitements suivants : amino-salicylés, corticostéroïdes, immunosuppresseurs (AZA, 6-MP, MTX), et/ou des antibiotiques liés à la MC.

Critères de jugement

L'efficacité a été évaluée à l'aide des co-critères de jugement suivants à la semaine 12 (S12) :

- **rémission clinique**, évaluée par le score SF/APS, définie par une diminution de la fréquence moyenne quotidienne des selles (Stool Frequency) $\leq 2,8$ et un score moyen quotidien de douleur abdominale (Abdominal Pain Score) ≤ 1 et sans détérioration par rapport à la valeur de référence à l'inclusion ;
- **réponse endoscopique**, évaluée par le score SES-CD, définie par une diminution $> 50 \%$ par rapport à la valeur de référence à l'inclusion

Les critères de jugement d'efficacité secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

Critères de jugement hiérarchisés :

- **rémission clinique (définie par un score CDAI < 150) à S12.**
- réponse clinique (définie par une réduction du CDAI de 100 points) à S4.
- rémission clinique (SF/APS) à S4.
- réponse clinique (score CDAI) à S12.
- variation du **score FACIT-Fatigue**^{9,10} à S12.
- variation du **score de qualité de vie IBDQ**^{11,12} à S12.

Dix autres critères secondaires ont été inclus dans la séquence hiérarchique, mais analysés selon une procédure de Holm (ajustement du risque α) :

- amélioration de la réponse clinique (SF/APS) et endoscopique à S12,
- rémission endoscopique à S12,
- amélioration de la réponse clinique (SF/APS) à S4,
- **cicatrisation muqueuse à S12,**
- amélioration de la réponse clinique (SF/APS) à S12,
- **proportion de patients avec résolution des manifestations extra intestinales à S12** (parmi ceux ayant ces manifestations à l'inclusion),
- **proportion de patients hospitalisés en raison de la maladie de Crohn à S12.**

3.2.1.2 Résultats de l'étude ADVANCE

Population de l'étude

Parmi les 931 patients randomisés (population de tolérance), 850 patients constituent la population d'analyse de l'efficacité dont 336 dans le groupe risankizumab 600 mg et 175 dans le groupe placebo. Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les groupes : âge moyen de 37 ans, 55% de sexe masculin, avec une ancienneté de la maladie de 8 ans, un score CDAI médian de 306, 6 selles quotidiennes en moyenne, une CRP moyenne à 18, une atteinte iléo-colique dans la moitié des cas, uniquement colique dans 35% et uniquement iléale dans 15%. **On note que 40% des patients avaient des manifestations extra-intestinales (MEI). Plus de la moitié des patients inclus (57,7%) étaient en échec d'un traitement biologique antérieur** dont 95,1% à au moins un anti-

⁹ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue. Il s'agit d'un questionnaire de 13 items dont le score total varie de 0 à 52. Plus le score est élevé plus la fatigue est réduite. Une amélioration de 3 points ou plus est considérée comme une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente.

¹⁰ Tinsley A, Macklin E, Korzenik J, Sands B. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease: Validation of a fatigue scale in IBD. Aliment Pharmacol Ther 2011;34 :1328–36.

¹¹ Le score du questionnaire des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Inflammatory Bowel Disease questionnaire IBDQ) varie de 32 à 224, des scores élevés indiquant une meilleure qualité de vie. Une augmentation ≥ 16 points du score total ou $\geq 0,5$ point par question est considérée comme une amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente.

¹² Gregor J. C. et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1997;3 :265-276.

TNF, 28% par védolizumab et 22% par ustékinumab. Par ailleurs, 23,9% des patients ont été traités concomitamment au cours de l'étude par un immunosuppresseur et 30% par corticoïdes.

Résultats des co-critères de jugement principaux (à 12 semaines)

Les résultats d'efficacité sont donnés pour la posologie de l'AMM, soit 600 mg de risankizumab (RZB). La **rémission clinique** a été obtenue chez 43,5% des 336 patients du groupe RZB et chez 21,7% des 175 patients du groupe placebo, soit une différence ajustée en faveur du RZB de 21,9%, IC₉₅ [13,8 ; 29,9], $p < 0,001$.

La **réponse endoscopique** a été observée dans 40,3% des cas sous RZB et 12% sous placebo, soit une différence ajustée en faveur du RZB de 28,3%, IC₉₅ [21,2% ; 35,4%], $p < 0,001$. Les résultats des critères principaux dans les sous-groupes analysés prévus au protocole, selon que les patients aient eu ou non une biothérapie antérieure, sont cohérents avec ceux dans la population globale.

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole, bien qu'exploratoires, suggèrent la supériorité du risankizumab par rapport au placebo, quel que soit le nombre de traitements biologiques antérieurs (0, 1, > 1). Le p d'interaction entre les sous-groupes bio-IR et non bio-IR est de 0,350 pour la rémission clinique à S12 et de 0,135 pour la rémission endoscopique à S12.

Résultats des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (à 12 semaines)

Parmi les autres critères secondaires analysés, on note :

- une proportion significativement plus élevée de patients ayant eu une **rémission au score CDAI** dans le groupe RZB que dans le groupe placebo (45,2% versus 25,6%, $\Delta = 20,7\%$ IC_{95%} [12,4 ; 29,0], $p < 0,001$) ;
- une proportion significativement plus élevée de patients ayant une **cicatrisation muqueuse** dans le groupe RZB que dans le groupe placebo (21% versus 7,6%, $\Delta = 13,7\%$ IC_{95%} [7,9 ; 19,5], $p < 0,001$) ;
- une diminution des **hospitalisations** (3,3% versus 12%, $\Delta = -8,7\%$ IC_{95%} [-13,9 ; -3,5], $p < 0,001$) ;
- pas d'effet établi sur les **fistules** et la **résolution des MEI**.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires FACIT-Fatigue et IBDQ. Une différence statistiquement significative en faveur du groupe RZB a été mise en évidence pour la variation de ces deux scores par rapport au groupe placebo après 12 semaines de traitement.

3.2.1.3 Résultats de l'étude MOTIVATE

Population de l'étude

Parmi les 618 patients randomisés (population de tolérance), 569 patients constituent la population d'analyse de l'efficacité dont 191 dans le groupe risankizumab 600 mg et 187 dans le groupe placebo. Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les groupes : âge moyen de 39,6 ans, 51% de sexe masculin, avec une ancienneté moyenne de la maladie de 12 ans, un score CDAI médian de 307, 6 selles quotidiennes, une CRP moyenne à 20, une atteinte iléo-colique dans 45% des cas, uniquement colique dans 40% des cas et uniquement iléale dans 15% des cas. La moitié des patients avaient des manifestations extra-intestinales (MEI). Les caractéristiques des patients inclus

sont donc similaires à celles des patients inclus dans l'étude ADVANCE en dehors d'une plus longue ancienneté de la maladie. **On note cependant que près de 95% des patients inclus dans l'étude MOTIVATE sont en échec à au moins un anti-TNF.**

Par ailleurs, 22,7% des patients ont été traités concomitamment au cours de l'étude par un immunosuppresseur et 34,3% par corticoïdes.

Résultats des co-critères de jugement principaux (à 12 semaines)

Les résultats d'efficacité sont donnés pour la posologie de l'AMM, soit 600 mg de risankizumab (RZB). La **rémission clinique** a été obtenue chez 34,6% des 191 patients du groupe RZB et chez 19,3% des 187 patients du groupe placebo, soit une différence ajustée en faveur du RZB de 15,2%, IC₉₅ [6,4% ; 24,0%], $p < 0,001$.

La **réponse endoscopique** a été observée dans 28,8% des cas sous RZB et 11,2% sous placebo, soit une différence ajustée en faveur du RZB de 17,6%, IC₉₅ [9,9% ; 25,4%], $p < 0,001$. Les résultats dans les sous-groupes analysés prévus au protocole selon le nombre de traitement biologique antérieur sont cohérents avec ceux dans la population globale.

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole, bien qu'exploratoires, suggèrent la supériorité du risankizumab par rapport au placebo, quel que soit le nombre de traitements biologiques antérieurs (≤ 1 , > 1).

Résultats des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (à 12 semaines)

Parmi les autres critères secondaires analysés, on note :

- une proportion significativement plus élevée de patients ayant eu une **rémission au score CDAI** dans le groupe RZB que dans le groupe placebo (42,0% versus 19,8%, $\Delta = 22,1\%$ IC95% [13,1 ; 31,0], $p < 0,001$) ;
- une proportion significativement plus élevée de patients ayant une **cicatrisation muqueuse** dans le groupe RZB que dans le groupe placebo (13,8% versus 4,3%, $\Delta = 9,4\%$ IC95% [3,8 ; 15,1], $p < 0,001$) ;
- une diminution des **hospitalisations** (3,1% versus 11,2%, $\Delta = -8,1$ IC95% [-13,2 ; -2,9], $p = 0,002$) ;
- pas d'effet établi sur les **fistules** et la **résolution des MEI**.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires FACIT-Fatigue et IBDQ. Une différence statistiquement significative en faveur du groupe RZB a été mise en évidence pour la variation de ces deux scores par rapport au groupe placebo après 12 semaines de traitement.

3.2.2 Etude d'entretien FORTIFY

Objectif et schéma de l'étude

L'étude FORTIFY est une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée en double aveugle, en groupe parallèles, multicentrique (en France : 10 patients recrutés par 11 sites), dont l'objectif est de démontrer la supériorité du risankizumab par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de MC après 52 semaines de traitement. Les patients sont ceux ayant eu une réponse clinique

(score SES-CD ≥ 6 (ou SES-CD ≥ 4 pour une maladie iléale isolée) au traitement d'induction dans les études ADVANCE et MOTIVATE.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir par voie SC à la posologie par voie SC et toutes les 8 semaines le risankizumab à la dose de 180 mg (hors AMM) ou à la dose de 360 mg (posologie recommandée par l'AMM) ou un placebo. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut de la réponse endoscopique (oui/non), de la rémission clinique SF/APS (oui/non) et de la dernière dose de risankizumab reçue (600 ou 1 200 mg). Les patients pouvaient concomitamment recevoir des amino-salicylés, corticostéroïdes, immunosuppresseurs (AZA, 6-MP, MTX) et/ou des antibiotiques liés à la maladie de Crohn (MC).

Critères de jugement

L'efficacité a été évaluée à l'aide de deux co-critères principaux de jugement à S52 :

- **rémission clinique** évaluée par le score SF/APS, définie par une diminution de la fréquence moyenne quotidienne des selles $\leq 2,8$ et un score moyen quotidien de douleur abdominale (Abdominal Pain Score) ≤ 1 et sans détérioration par rapport à la valeur de référence à l'inclusion ;
- **réponse endoscopique** évaluée par le score SES-CD, définie comme une diminution du score $> 50\%$ par rapport à la valeur de référence à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été les suivants :

Des critères de jugement hiérarchisés :

- **rémission clinique (CDAI) à S52 ;**
- rémission clinique (SF/APS) à S52 parmi les patients en rémission (SF/APS) à l'inclusion ;
- **cicatrisation muqueuse à S52 ;**
- **rémission endoscopique à S52 ;**
- variation du **score IBDQ** (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) à S12 ;
- variation du **score FACIT-Fatigue à S52 ;**
- **proportion de patients ayant cessé de prendre des corticostéroïdes pendant 90 jours et ayant atteint une rémission clinique (SF/APS) à S52 ;**
- réponse clinique (CDAI) à S52.

Les cinq critères secondaires suivants, également inclus dans la séquence hiérarchique, ont été analysés selon une procédure de Holm (ajustement du risque α) :

- amélioration de la rémission clinique (SF/APS) et réponse endoscopique à S52,
- réponse clinique (SF/APS) à S52,
- rémission clinique (SF/APS) et réponse endoscopique à S52,
- **proportion de patients hospitalisés en raison de la MC à S52,**
- variation de la composante physique (PCS) du score SF-36 à S52.

Population de l'étude

Un total de 712 patients a été inclus. Parmi eux, 542 patients ont été randomisés (correspondant aux patients ayant reçu du risankizumab IV en traitement d'induction) et ont reçu au moins une dose de traitement, constituant ainsi la population de tolérance. En outre, 462 patients ont rempli les critères requis au score SES-CD à l'inclusion de l'étude d'induction et ont reçu du risankizumab IV sur une phase

d'induction de 12 semaines uniquement, constituant ainsi la population d'analyse de l'efficacité, **dont 141 patients dans le bras risankizumab 360 mg et 164 patients dans le bras placebo.**

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes. Les 462 patients inclus avaient notamment pour caractéristiques un âge moyen de 38 ans, un score CDAI médian de 129 (rémission symptomatique), un score SES-CD médian de 7 (inflammation modérée de la muqueuse). Les malades avaient en moyenne 2 selles/j et un score de douleur de 0,7.

On relève par ailleurs que 73,1% des patients étaient en échec d'une biothérapie antérieure dont 93,8% à au moins un anti-TNF. Au cours de l'étude, 22,7% des patients ont été traités aussi par immunosuppresseur et 34% recevaient des corticoïdes.

Résultats des co-critères de jugement principaux après 52 semaines de traitement

Le dosage à 180 mg n'ayant pas fait l'objet de la demande d'AMM auprès de l'EMA, les résultats pour le seul dosage 360 mg sont décrits ci-dessous.

La **rémission clinique** a été obtenue chez 51,8% des 141 patients du groupe RZB et chez 39,6% des 164 patients du groupe placebo, soit une différence ajustée en faveur du RZB de 15,2%, IC₉₅ [4,9 ; 25,4], p=0,004.

La **réponse endoscopique** a été observée dans 46,5% des cas sous RZB et 22,0% des cas sous placebo, soit une différence ajustée en faveur du RZB de 27,8%, IC₉₅ [18,7% ; 37,0%], p<0,001. Les résultats des critères principaux dans les sous-groupes analysés prévus au protocole, selon que les patients aient eu ou non une biothérapie antérieure, sont cohérents avec ceux dans la population globale.

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole, bien qu'exploratoires, suggèrent la supériorité du risankizumab par rapport au placebo, quel que soit le nombre de traitement biologique antérieur (0, 1, > 1). Le p d'interaction entre les sous-groupes bio-IR et non bio-IR est de 0,635 pour la rémission clinique à S52 et de 0,444 pour la rémission endoscopique à S52.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

La supériorité du risankizumab versus placebo a été démontrée à la dose 360 mg sur les co-critères de jugement principaux. Toutefois, en raison de l'absence de démonstration de supériorité du risankizumab 180 mg versus placebo sur le premier co-critère de jugement principal (rémission clinique [SF/APS]), conformément au plan d'analyse statistique, la séquence hiérarchique est interrompue, rendant l'ensemble des critères de jugement secondaires exploratoires.

Les résultats sur les critères les plus pertinents sont présentés à titre d'information. On note :

- une proportion de patients en **rémission clinique au score CDAI à S52** de 52,2% dans le groupe RZB et de 40,9% dans le groupe placebo (Δ = 14,6%, IC₉₅ [4,3 ; 25,0]) ;
- une proportion de patients ayant une **cicatrisation muqueuse à S52** de 30,5% dans le groupe RZB et de 10,5% dans le groupe placebo (Δ = 22,0%, IC₉₅ [14,3 ; 29,7]) ;
- une proportion de patients en **rémission endoscopique (SES-CD) à S52** de 39,1% dans le groupe RZB et de 12,8% dans le groupe placebo (Δ = 28,5%, IC₉₅ [19,9 ; 37,0]) ;
- pas de différence suggérée à S52 en termes de proportion de patients ayant cessé de prendre des corticoïdes pendant 90 jours et en rémission clinique (SF/APS), d'hospitalisations, de résolution des fistules et des MEI.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses hiérarchisées à l'aide des questionnaires FACIT-Fatigue et IBDQ. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses (interruption de la séquence hiérarchique), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats (lesquels ne suggérant pas de bénéfice supplémentaire sous risankizumab versus placebo).

3.2.3 Comparaison indirecte

Objectifs et méthodologie

Le laboratoire a présenté les résultats d'une méta-analyse en réseau¹³ comparant l'efficacité et le profil de tolérance de divers traitements biologiques (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, védolizumab, ustékinumab, risankizumab) chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère (score CDAI compris entre 220 et 450).

Les études recherchées étaient celles contrôlées et randomisées de phase 2 ou 3 où le traitement biologique a été comparé à un autre traitement biologique ou à un placebo, seul ou en association avec des immunosuppresseurs, et en 1^{ère} ligne ou après une exposition antérieure à un traitement biologique (2^{ème} ligne).

En induction, le critère de jugement principal retenu dans les études a été l'induction d'une rémission clinique, définie par un score CDAI < 150. Le critère de jugement secondaire retenu a été l'induction d'une réponse clinique, définie par une réduction du score CDAI ≥ 100 par rapport à la valeur de référence. En entretien, le critère de jugement principal retenu dans les études a été le maintien d'une rémission clinique, définie par un score CDAI < 150. Les critères de tolérance dans les études d'entretien ont été les EIG et les infections, tels que définis par les auteurs de l'étude originale, y compris l'aggravation de la MC.

Les résultats d'efficacité et de tolérance ont été exprimés en Odds Ratios (OR) groupés avec des IC95%, selon la méthode des effets aléatoires de DerSimonian et Laird. Une approche fréquentiste a été utilisée. Le classement relatif des médicaments pour chaque critère a été déterminé par la surface sous la courbe de probabilités de rang cumulées (surface under the cumulative ranking : SUCRA). Le SUCRA est exprimé comme un pourcentage entre 0 (« il est certain que le traitement soit le pire ») à 100% (« il est certain que le traitement soit le meilleur »).

Résultats

Ont été retenus 10 études contrôlées randomisées (N = 2 479) menées chez des patients précédemment exposés à un traitement biologique, la majorité étant jugé à risque de biais faible ou incertain. Les résultats sont les suivants :

1. pour le traitement d'induction :
 - en termes de rémission clinique : l'adalimumab (après une perte de réponse à l'infliximab) et le risankizumab sont associés à une probabilité plus élevée d'induire une rémission clinique que le védolizumab (OR=2,10 IC95% [1,12 ; 3,92], niveau de preuve modéré). L'adalimumab (SUCRA : 0,92), le risankizumab (SUCRA : 0,77) et l'ustékinumab (SUCRA : 0,53) sont mieux classés que le védolizumab (SUCRA 0,23) pour induire une rémission clinique dans cette population de patients.

¹³ Singh S. et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(12):1002-1014.

- en termes de réponse clinique : pas de supériorité d'un traitement biologique par rapport aux autres suggérée.
- 2. pour le traitement d'entretien :
 - aucun traitement biologique en monothérapie ne semble être plus efficace que les autres. L'infliximab en association avec l'azathioprine (SUCRA : 0,87) et l'adalimumab en monothérapie (SUCRA : 0,78) sont les mieux classés, suivis de l'infliximab en monothérapie (SUCRA : 0,63).
- 3. pour les événements indésirables :
 - aucun traitement biologique est mieux classé que les autres pour réduire le risque de survenue d'événements indésirables graves.
 - le risque de survenue d'EIG a été plus faible chez les patients traités par infliximab et azathioprine que chez ceux traités par infliximab en monothérapie (OR=1,77 IC95% [1,03 ; 3,05]). L'infliximab et l'azathioprine (SUCRA : 0,86), l'adalimumab (SUCRA 0,78) et l'ustekinumab (SUCRA : 0,57) sont les mieux classés (risque le plus faible d'EIG).
 - pour le risque de survenue d'infections, l'infliximab associé à l'azathioprine (SUCRA : 0,90), l'infliximab seul (SUCRA : 0,77) et l'ustekinumab (SUCRA : 0,55) sont les mieux classés (risque d'infection le plus faible), suivis du védolizumab (SUCRA : 0,41), de l'adalimumab (SUCRA : 0,16) et du certolizumab pegol (SUCRA : 0,10).

Commentaires

Les résultats de cette méta-analyse en réseau, utilisant la méthode SUCRA, suggèrent que l'adalimumab (après une perte de réponse à l'infliximab) ou le risankizumab pourraient être préférés comme traitement de 2^{ème} ligne pour l'induction d'une rémission clinique, et qu'aucun traitement biologique ne serait plus efficace qu'un autre pour maintenir la rémission clinique. Aucun ne serait également à moindre risque que les autres pour réduire le risque d'événements indésirables graves.

Les auteurs de la publication mentionnent plusieurs éléments compliquant l'interprétation de ces données : peu d'études de comparaison directe étaient disponibles (cohérence non évaluable), la rémission clinique ne résume pas l'évaluation de l'efficacité (obtention d'une rémission sans corticostéroïdes et d'une rémission endoscopique sont utiles également pour juger de l'efficacité, n'ont pu être évaluées). L'hétérogénéité entre les études du fait des caractéristiques des patients inclus et des schémas des études (proportion de patients en échec aux traitements conventionnels ; ancienneté de la maladie durée avant évaluation de la rémission...) n'a pu être prise en compte (données individuelles non disponibles). On note aussi qu'une actualisation de la méta-analyse en réseau sera faite avec prise en compte notamment des résultats de l'étude de comparaison directe entre risankizumab et ustekinumab. Au total, cette méta-analyse en réseau ne permet pas de conclure avec robustesse sur l'intérêt thérapeutique relatif du risankizumab dans la prise en charge de la MC par rapport aux autres traitements biologiques, notamment en 3^{ème} ligne (après anti-TNF).

3.2.4 Etude SEQUENCE (en cours)

Le laboratoire a présenté les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude de phase 3 (M20-259 ; « SEQUENCE ») comparant risankizumab et ustekinumab (STELARA).

Méthodologie

L'étude SEQUENCE (NCT03105102) est une étude de phase III comparant le risankizumab (SKYRIZI) versus l'ustekinumab (STELARA), randomisée, ouverte), multicentrique (132 sites, 28 pays dont la France), du traitement d'induction et d'entretien de la maladie de Crohn (MC) active, modérée à sévère.

Son objectif est de démontrer la non-infériorité sur la rémission clinique à 24 semaines, puis la supériorité du risankizumab sur la rémission endoscopique à 48 semaines versus l'ustékinumab chez des patients atteints de MC active, modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α (100% bio-IR). Deux critères de jugement principaux ont été définies, tenant compte des recommandations de l'EMA indiquant qu'il était attendu des nouveaux traitements d'apporter une amélioration symptomatique, couplée à la démonstration d'un effet sur les processus inflammatoires de la maladie (EMA 2018) :

- la rémission clinique selon le score CDAI mesurée à la semaine 24, avec une hypothèse de non-infériorité (selon une marge de 10%, supposant 45% dans le bras risankizumab et 29% dans le bras ustékinumab),
- puis la rémission endoscopique selon le score SES-CD, mesurée de façon centralisée à 48 semaines (avec une hypothèse de supériorité : 27% attendus vs 11%). A noter que la définition de la rémission endoscopique a été modifiée à deux reprises (amendement 1 et 5 du protocole alors que 281 patients étaient déjà inclus) pour « Mise à jour des hypothèses statistiques pour la détermination de la taille de l'échantillon ».

L'analyse du premier critère de jugement principal devait intervenir lors d'une analyse intermédiaire sur les 129 premiers malades inclus consécutivement dans chaque bras après observation de leur réponse à S24 ou arrêt prématuré de l'étude. Il était alors indiqué que « si la non-infériorité est démontrée pour la rémission clinique (CDAI) à S24, la supériorité pour la rémission endoscopique à S48 sera testée ultérieurement avec un risque α de 5% (bilatéral). »

Pour contrôler l'inflation du risque alpha, une analyse séquentielle hiérarchique a été faite pour les critères principaux et les 5 critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque α :

- les deux critères principaux et les critères secondaires hiérarchisés ont été testés dans l'ordre pré-spécifié en commençant par le premier critère principal à 24 semaines avec un risque α bilatéral de 5%. Le test a pu être effectué pour un critère de rang inférieur uniquement si les critères précédents dans la séquence étaient statistiquement significatifs,
- en cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique a été arrêtée et les résultats sur les critères de jugement suivants ont été considérés comme exploratoires.

La population d'analyse n'est pas une population en intention de traiter puisqu'elle repose sur l'ensemble des patients randomisés dont le traitement alloué a été administré au moins une fois durant la phase 1 de l'étude, selon le schéma posologique sélectionné (i.e. 600 mg administré en injection IV en induction et 360 mg administré en injection SC en entretien). Sur les 272 patients randomisés (tous traités) à la date de l'analyse intermédiaire, 265 ont reçu le traitement selon ces posologies (soit 3% exclus), avec 128 et 137 malades respectivement dans les groupes risankizumab et ustékinumab.

Résultats provisoires présentés à titre informatif mais occultés à la demande du laboratoire car étude toujours en cours

[Redacted content]

Commentaires

- l'objectif de cette étude est d'une part de démontrer la non-infériorité du risankizumab par rapport l'ustékinumab sur la rémission clinique au score CDAI après 24 semaines (premier co-critère de jugement), et d'autre part sa supériorité (90 mg en injection SC toutes les 8 semaines posologie d'entretien) en comparaison à l'ustékinumab sur la rémission endoscopique à 48 semaines (second co-critère). L'étude est menée chez des adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α (100% bio-IR). Ces deux critères de jugement principaux, guidés par les recommandations de l'EMA, visent donc à évaluer l'effet sur l'amélioration symptomatique et sur les processus inflammatoires de la maladie. Or, seuls sont disponibles les résultats sur la rémission clinique à S24. Il manque donc l'évaluation de l'efficacité (test de supériorité) sur la rémission endoscopique à la semaine 48, comme le précise clairement le protocole, pour juger des résultats d'efficacité. Le choix d'avoir intégré les deux critères de jugement principaux au sein d'une procédure hiérarchique est inhabituel et surprenant : s'il s'agit de critères avec nécessité d'obtenir une signification statistique pour chacun, il est inutile d'ajuster le risque alpha (les deux tests devant être significatifs pour conclure) ; si un seul est requis pour conclure, cela revient à définir des critères multiples : le contrôle du risque alpha est alors nécessaire du fait de cette multiplicité, et s'effectue le plus souvent par un partage du risque entre les tests. Le choix d'une hiérarchie aboutit à ne s'intéresser au second critère que si l'effet sur le premier est démontré, et ne jamais l'étudier dans le cas contraire : ne pas souhaiter estimer l'effet sur ce second critère revient à le reléguer ipso facto au rang de critère secondaire clé.
- La demande du laboratoire d'occulter dans l'avis les résultats intermédiaires présentés pour ne pas introduire de biais dans l'étude, en particulier auprès des médecins participant à l'étude et qui pourraient avoir connaissance de ces données », est acceptable, et conforme aux bonnes pratiques pour éviter un biais de sélection dans la suite de l'essai.

3.3 Profil de tolérance

Depuis sa mise sur le marché, SKYRIZI (risankizumab) a fait l'objet de cinq rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 26/03/2019 au 25/03/2022. Depuis sa commercialisation, l'exposition cumulative post-commercialisation est estimée à 179 992 patients-années. Parmi les risques faisant l'objet d'un suivi particulier notamment dans le traitement du psoriasis en plaques figurent les événements de MACE (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et occlusions d'une artère coronaire, angor notamment), les tumeurs et les infections. La survenue d'événements de MACE et de tumeurs doit être évaluée dans les études de sécurité à long terme post-inscription du risankizumab. Selon le RCP, les effets indésirables du risankizumab observés lors des études cliniques fréquents ou très fréquents ($\geq 1/10$) ou fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ont été des infections et infestations (infection des voies respiratoires supérieures, dermatophytoses), des céphalées, un prurit, la fatigue et des réactions au site d'injection. Les événements les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures (variant de 13 % dans les études dans le psoriasis à 15,6 % dans celles dans la maladie de Crohn).

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de la MC traités par risankizumab a été similaire à celui observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Dans le traitement de

la MC, on relève dans les études de phase 3 que les événements indésirables (EI) ont été rapportés à des fréquences comparables entre les groupes risankizumab et placebo.

- ➔ Dans les études d'induction (risankizumab 600 mg voie IV) :
 - dans l'étude ADVANCE : les plus fréquents dans le groupe risankizumab ont été les céphalées, les rhinopharyngites et les nausées ;
 - dans l'étude MOTIVATE : les plus fréquents dans le bras risankizumab ont été les céphalées, les rhinopharyngites et les arthralgies.
- ➔ Dans l'étude d'entretien FORTIFY : les plus fréquents dans le bras risankizumab ont été l'aggravation de la maladie, les rhinopharyngites et les arthralgies.
- ➔ Dans ces trois études, la fréquence des infections graves a été inférieure à celle dans le groupe placebo. Aucun cas de MACE et de tumeur n'a été rapporté au cours des 52 semaines de traitement. Aucun décès n'a été observé dans le bras risankizumab.

Depuis le dernier PGR de mars 2020 (extension d'indication dans le traitement du rhumatisme psoriasique), aucune nouvelle information n'a été identifiée. Le résumé des risques du PGR de SKYRIZI (risankizumab) mis à jour en mai 2021 (version 4.5) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	– Événements indésirables cardiaques majeurs (MACE) – Infections graves – Tumeurs – Réactions d'hypersensibilité graves.
Informations manquantes	– Utilisation pendant la grossesse – Profil de tolérance à long terme

Les données établissant le profil de tolérance chez les sujets de 65 ans sont limitées.

3.4 Données d'utilisation

Des données d'utilisation ont été recueillies dans le cadre de l'accès compassionnel mis en place en France depuis avril 2021.

Méthode

Du 13 avril 2021 au 26 octobre 2022, SKYRIZI a été prescrit dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel pour le traitement de la MC. Le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID) a réalisé une étude de cohorte rétrospective multicentrique des patients pris en charge entre mai 2021 et mai 2022.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients avaient une MC active et réfractaire (définie par un score IHB ≥ 4 et/ou au moins un signe objectif d'inflammation (CRP ≥ 5 mg/L et/ou calprotectine fécale ≥ 250 μ g/g et/ou preuve radiologique et/ou endoscopique d'activité de la maladie).

Le risankizumab a été administré par voie IV ou SC à la dose de 600 mg aux semaines 0, 4 et 8 pour induire une rémission. Un total de 100 patients a été inclus par 22 centres GETAID. Parmi eux, 6 ont arrêté le traitement avant la semaine 12 en raison d'un manque d'efficacité.

Le profil des patients issus de cette cohorte est plus sévère que celui des patients inclus dans les études d'induction ADVANCE et MOTIVATE. Il s'agit d'adultes âgés de 36,9 ans (30,2 ; 48,5) en médiane, avec une majorité de femmes (54%). Ces patients avaient un diagnostic de MC établi depuis

14,8 ans (9,4 ; 21,7) en médiane ; un score IHB médian de 8 (5 ; 11) – ce qui correspond à une maladie d'activité modérée – et un taux médian de CRP et de calprotectine fécale de 8 mg/L (3 ; 30) et 877 µg/g (178 ; 1992), respectivement. A l'instauration du traitement par risankizumab, 61% des patients avaient eu une résection intestinale antérieure et quatre une stomie de dérivation. Une MC périanale active a été signalée chez 25 (25%) d'entre eux, des manifestations extra-intestinales (MIE) chez 37 (37%) d'entre eux. Un total de 92%, 100% et 94% des patients avaient reçu un traitement par immunosuppresseur, anti-TNFα et védolizumab, respectivement ; 98% d'entre eux avaient reçu de l'ustékinumab. Tous avaient été exposés à au moins trois traitements biologiques, répondant ainsi aux conditions d'inclusion à l'accès compassionnel. La non-réponse primaire était le principal motif d'échec (55%) au traitement antérieur par ustékinumab.

Certains patients (11%) ont reçu concomitamment un immunosuppresseur et 48% recevaient des corticostéroïdes. Quatre patients ont été exclus de l'analyse ayant une stomie à la date de l'évaluation.

Les résultats doivent être interprétés sachant qu'il n'y a ni groupe contrôle ni hypothèse d'efficacité formulée. La taille des effectifs est faible et la durée d'évaluation limitée à un suivi médian de 12 semaines ; les données sont exploratoires et présentées pour information.

Données d'efficacité

On note notamment après un suivi médian de 12,2 semaines :

- l'induction d'une rémission clinique sans corticoïde a été rapportée chez 44 patients (45,8%). Les analyses en sous-groupes suggèrent une efficacité similaire chez les patients ayant eu une réponse insuffisante et une perte de réponse à l'ustékinumab [40% (22/55) ; 57% (20/35), respectivement]. En tenant compte de la fréquence des selles et de la douleur abdominale, l'induction d'une rémission clinique (SF/APS) sans corticostéroïdes et d'une rémission clinique (SF/APS) a été rapportée chez 38 (39,5%) et 48 patients (50,0%), respectivement.
- l'induction d'une réponse clinique (IHB) et d'une rémission clinique (IHB) a été rapportée chez 75 (78,5%) et 56 patients (58,0%), respectivement.
- En outre, le taux de CRP médian a significativement diminué entre la semaine 0 (8,1 [3,0 ; 30,4] mg/L) et la semaine 12 (5,0 [2,15 ; 15] mg/L) et 50% des patients ont obtenu une rémission biologique. De la même manière, parmi les 16 patients dont la calprotectine fécale était disponible à la semaine 0 et à la semaine 12, une diminution significative de 2000 (1000 ; 2329) mg/L à 629 (187 ; 1575) mg/L a été observée.

Données de tolérance

Tous les patients ayant reçu au moins une dose de risankizumab ont été inclus dans l'analyse de tolérance. A la semaine 12, des EI ont été rapportés chez 20% des patients. Les plus fréquents ont été l'aggravation de la maladie (6,0%), les arthralgies (4,0%) et les céphalées (3,0%). Sept patients (7,0%) ont rapporté au moins un événement grave (EIG), dont 6 aggravations de la maladie ayant conduit à une hospitalisation et 1 poussée hypertensive. Aucun décès n'a été rapporté jusqu'à la semaine 12.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

SKYRIZI (risankizumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin. Dans le traitement de la maladie de Crohn, il est administré en perfusion IV à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, ensuite par voie SC à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines.

L'ustékinumab (STELARA) est administré en une dose unique par perfusion IV (et éventuellement à la semaine 10), puis par voie SC à la semaine 8, puis toutes les 12 (ou 8 semaines). Le védolizumab (ENTYVIO) est administré par perfusion IV à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 (ou 4 semaines). SKYRIZI (risankizumab) n'a pas démontré d'impact sur la survenue des complications de la MC ou sur le recours à la chirurgie.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée :

Adultes

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SEQUENCE	Etude de Phase 3 comparative versus ustékinumab, de non-infériorité à 24 semaines puis de supériorité à 48 semaines, internationale, multicentrique, prospective, randomisée en groupes parallèles (1:1), ouverte chez des patients atteints de MC active, modérée à sévère en échec à au moins un anti-TNFα.	Les résultats sont attendus fin 2024 – début 2025.

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

Pas d'étude en cours.

4. Discussion

Au total, SKYRIZI (risankizumab) a démontré sa supériorité en comparaison au placebo dans deux études d'induction (ADVANCE et MOTIVATE) et une étude d'entretien (FORTIFY), randomisées, menées chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn (MC) active, **globalement peu sévères** et **majoritairement prétraités par anti-TNF**. La quantité d'effet en comparaison au placebo pour obtenir une rémission clinique et une réponse endoscopique (et non une rémission endoscopique) est cliniquement pertinente (de l'ordre de 15%) dans les études d'induction et l'étude d'entretien. De plus, la qualité de vie a été significativement améliorée dans les études d'induction avec notamment une réduction de la fatigue démontrée après 12 semaines de traitement.

Le co-critère de jugement principal retenu pose question : le score clinique utilisé ne saisit que les dimensions diarrhée et douleur des symptômes contrairement au score CDAI habituellement utilisé dans les études cliniques qui capte d'autres événements cliniques importants dans la MC (signes extra-digestifs, état nutritionnel, état général) et biologique. Un critère endoscopique comme le SES peut être utile pour objectiver une amélioration ; toutefois, l'amélioration endoscopique n'est pas un critère de substitution du bénéfice clinique à long terme et les critères de réponse retenus sont arbitraires. La cicatrisation muqueuse, quoique controversée, est probablement plus pertinente même si le délai d'évaluation semble alors trop court. Toutefois, le score CDAI et le taux de cicatrisation muqueuse ont bien fait partie des critères secondaires hiérarchisés analysés. On relève cependant que la démonstration sur ces critères est moins robuste dans l'étude d'entretien que dans les études d'induction.

La tolérance a été similaire entre les groupes risankizumab et placebo. Il n'a pas été observé de sur-risque infectieux (infections opportunistes et tuberculose notamment) ou néoplasique.

La portée de ces résultats est à interpréter en tenant compte également des points suivants :

- dans les études d'induction, la taille d'effet varie selon que les patients étaient en échec aux seuls traitements conventionnels ou également à au moins un autre traitement biologique (anti-TNF notamment (taille d'effet moindre dans MOTIVATE que dans ADVANCE). Or l'étude d'entretien a inclus des patients naïfs et non naïfs de traitement biologique (essentiellement anti-TNF), cette dernière sous-population étant néanmoins majoritaire. La démonstration de supériorité en comparaison au placebo sur les critères secondaires d'intérêt est moins solide dans l'étude d'entretien que dans les études d'induction (interruption de la séquence hiérarchique). Au total, les résultats d'efficacité en traitement d'entretien sont moins robustes qu'en induction.
- la demande de restriction du remboursement par rapport au libellé d'indication AMM aux seuls des patients en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF est cohérente : les anti-TNF sont le traitement de référence en 2^{ème} ligne et SKYRIZI (risankizumab) ne s'est pas comparé aux anti-TNF. Le risankizumab se positionne au même niveau dans la stratégie thérapeutique que l'ustékinumab (STELARA) et le védolizumab (ENTYVIO). Les résultats de l'étude le comparant à l'ustékinumab ne sont pas complets, l'étude se poursuivant. La place du risankizumab ne peut donc être précisée par rapport aux autres traitements de 3^{ème} ligne, notamment l'ustékinumab.
- dans le traitement de la MC, l'évaluation du risankizumab a concerné un nombre limité de patients et le recul est faible. Bien qu'il y ait eu moins d'infections graves dans les bras RZB que sous placebo après 52 semaines, aucun cas de MACE et de tumeur observés, les données disponibles manquent de puissance pour la mise en évidence effets indésirables rares mais graves.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SKYRIZI (risankizumab) 360 mg et 600 mg sur la morbidité de la MC et le recours à la chirurgie. On note un impact supplémentaire sur la qualité de vie en comparaison au placebo dont la réduction de la fatigue après 12 semaines.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ dans le périmètre du remboursement :

Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements : la place de SKYRIZI dans la prise en charge de la maladie de Crohn est, comme celle du védolizumab et de l'ustékinumab, un traitement de 3^{ème} intention, c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).

→ dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde mais chez les patients naïfs d'anti-TNF : SKYRIZI (risankizumab) n'a pas de place établie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

- Les comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI (risankizumab) 360 mg et 600 mg dans le périmètre de l'AMM sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.
- Les comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI (risankizumab) 360 mg et 600 mg en 3^{ème} ligne de traitement **dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission** sont limités à STELARA (ustékinumab) et à ENTYVIO (védolizumab).

5.3 Service Médical Rendu

- La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Il s'agit d'une pathologie invalidante entraînant une dégradation marquée de la qualité de vie.
- SKYRIZI est un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du risankizumab dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte en 3^{ème} intention est important.
- STELARA est un traitement de 3^{ème} intention c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab) (Cf 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie de Crohn : maladie chronique grave et invalidante responsable d'une altération importante de la qualité de vie et dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie, de la faible prévalence des formes actives modérées à sévères en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α ,
- du besoin médical partiellement couvert, notamment en 3^{ème} intention,
- d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbidité du fait :
 - de l'absence de données robustes sur la colectomie et la rémission sans corticoïdes, les fistules, et sur la qualité de vie à 52 semaines,
 - de l'absence de comparaison robuste aux autres traitements disponibles de 2^{ème} et de 3^{ème} intention,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu en termes d'organisation des soins et de parcours de soin et de vie du patient en traitement d'entretien,

SKYRIZI (risankizumab) 360 mg et 600 mg 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 SKYRIZI (risankizumab) 360 mg, solution injectable en cartouche et SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion est important uniquement dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SKYRIZI (risankizumab) 360 mg, solution injectable en cartouche et de SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez ces patients et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé : 65 %

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de SKYRIZI (risankizumab) 360 mg, solution injectable en cartouche et de SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec au traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF, compte-tenu :

- de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de SKYRIZI (risankizumab) dans trois études contrôlées et randomisées versus placebo réalisées chez des patients majoritairement en échec à au moins un anti-TNF, ayant surtout une forme modérée maladie de Crohn (MC),
- de la quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur la rémission clinique et la réponse endoscopique à S12 et S52, et un effet démontré sur la fatigue à S12,
- de la moindre robustesse de cette démonstration pour le traitement d'entretien,
- de l'absence d'impact supplémentaire établi avec le risankizumab sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie,
- du profil de tolérance connu de SKYRIZI (risankizumab) dans la maladie de Crohn,
- des données d'efficacité et de tolérance actuellement disponibles pour le situer par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (STELARA et ENTYVIO), et dans l'attente des résultats complets de la comparaison directe entre ustékinumab vs risankizumab, notamment en traitement d'entretien,

la Commission considère que SKYRIZI 360 (voie SC) et 600 mg (perfusion IV) (risankizumab), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (Cf. 5.2).

L'intérêt relatif du risankizumab (SKYRIZI) en comparaison à l'ustékinumab (STELARA) en chez les patients en échec aux anti-TNF pourra être réévalué sur la base des résultats attendus et définitifs de l'étude SEQUENCE.

5.5 Population cible

La population cible de **SKYRIZI (risankizumab) 360 mg, solution injectable en cartouche et SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion** correspond aux patients adultes ayant une maladie de Crohn active modérée à sévère :

- ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie (libellée d'AMM) ;
- en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements (indication revendiquée).

Estimation

Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017, dont 92 060 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 149 (173 en 2020) pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)¹⁴. En appliquant l'estimation de l'INSEE à la population de 18 ans ou plus au 1^{er} janvier 2020 (52 641 954 adultes), on peut estimer que 78 436 (91 070 en 2020) patients sont atteints de MC.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles¹⁵, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relèvent d'un traitement par anti-TNFα, soit entre 4 706 et 23 530 patients. Parmi ces patients traités par anti-TNFα, 30 % seraient en échec primaire à ce traitement et 30 % auraient un échec secondaire (avis d'expert). La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles.

De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNFα, bénéficieront de diverses stratégies (actuellement mises en place en pratique clinique courante) d'optimisation de leurs traitements anti-TNFα (augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNFα) et que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

La population cible est estimée à 14 100 patients au maximum.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le statut de médicament d'exception pour SKYRIZI 360 mg et 600 mg dans cette indication.

¹⁴ Prévalence des ALD en 2017. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>.

¹⁵ Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R. & Sandborn, W. J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255–260.

→ Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats complets de l'étude de phase 3 SEQUENCE comparant l'efficacité de l'ustékinumab à celle du risankizumab dans cette indication. Le cas échéant, elle réévaluera la place dans la stratégie de SKYRIZI au regard des médicaments disponibles.

6. Annexes

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation en échec au traitement conventionnel

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique : anti-TNFα (traitement de 2^{ème} ligne, en échec aux traitements conventionnels)				
REMICADE (infliximab) MSD France Et ses biosimilaires	Traitement de la MC active, modérée à sévère , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Traitement de la MC active fistulisée , chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).	05/01/2000 (Traitement d'induction) 01/09/2004 (Traitement d'entretien) 03/10/2012 (Extension d'indication aux formes modérées)	IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement dans les formes actives, modérées à sévères et dans les formes actives fistulisées	2000 : bénéfice thérapeutique majeur dans le cadre d'indications limitées aux patients résistants à d'autres traitements de la MC active, grave ou fistulisée. 2004 : ASMR III par rapport à l'absence de traitement d'entretien. 2012 : pas de changement dans le niveau d'ASMR précédemment donné pour la MC.
HUMIRA (adalimumab) AbbVie Et ses biosimilaires	Traitement de la maladie de Crohn active, sévère , chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré	24/10/2007 (Inscription formes sévères) 24/07/2013 (Extension d'indication) Pour les formes modérées) 22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	2016 : IMPORTANT en 2 ^{ème} ligne de traitement dans les formes actives modérées à sévères	2007 : ASMR III en termes d'efficacité et par rapport à la stratégie thérapeutique habituelle du traitement de la MC sévère et active de l'adulte, en seconde intention. 2013 : ASMR V par rapport au seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, en l'absence de données cliniques versus l'infliximab.
Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin, alternative aux anti-TNFα (traitement de 3^{ème} ligne)				
ENTYVIO IV (vedolizumab) Takeda France SAS	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à	06/12/2017 (réévaluation)	IMPORTANT en 3 ^{ème} ligne de traitement	ASMR V chez les patients atteints de la MC active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance)

	un traitement conventionnel ou par Anti-TNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).		INSUFFISANT en 2ème ligne de traitement	des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des Anti-TNF α .
ENTYVIO SC (vedolizumab) Takeda France SAS	Traitement de la maladie de Crohn 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).	09/09/2020 (inscription)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement INSUFFISANT en 2ème ligne de traitement	ASMR V par rapport à ENTYVIO 300 mg (védoлизumab) par voie IV dans le traitement de la MC active modérée à sévère en 3ème ligne de traitement, chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un Anti-TNF α .

Classe pharmacothérapeutique : anti-interleukines, alternative aux anti-TNF α (traitement de 3^{ème} ligne)

STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par Anti-TNF α ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.	08/03/2017 (extension d'indication)	IMPORTANT en 3ème ligne de traitement	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de la MC active modérée à sévère en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes ou immunosuppresseurs et d'au moins un Anti-TNF α ou ayant des contre-indications à ces traitements.
---	---	--	--	--