

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

upadacitinib

**RINVOQ 15 mg, 30 mg et  
45 mg,**

comprimé à libération prolongée

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 29 novembre 2023

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

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et lorsque les alternatives sont moins appropriées.**

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

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

La Commission préconise d'utiliser l'upadacitinib (RINVOQ) en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de donnée clinique robuste établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence de l'upadacitinib (RINVOQ) en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> ligne, et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables de l'upadacitinib (RINVOQ) est mal établi au regard des alternatives disponibles. Le choix du traitement doit tenir compte des manifestations de la maladie, des caractéristiques des différents traitements et des préférences du patient.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tels que les fumeurs actifs ou anciens fumeurs de longue durée) ;

|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).</li> </ul> <p>Lorsque la prescription de l'upadacitinib (RINVOQ) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques). La prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance). La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <a href="http://lecrat.fr/">http://lecrat.fr/</a> pour plus de précisions).</p>  |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>                  | <p><b>IMPORTANT</b> dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF<math>\alpha</math>, et lorsque les alternatives sont moins appropriées.</p> <p><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</p>  |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>              | RINVOQ (upadacitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte.   |
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | <p><b>Pas de progrès dans la prise en charge de la maladie de Crohn chez l'adulte (ASMR V).</b></p> <p>Chez les patients en échec des traitements conventionnels (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de RINVOQ (upadacitinib) 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 de la maladie de Crohn (MC),</li> <li>– de la moindre robustesse de cette démonstration pour le traitement d'entretien,</li> <li>– de la quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur la rémission clinique et la réponse endoscopique à S12 et S52, avec un effet établi sur la qualité de vie à S12 (fatigue et score IBDQ) et à S52 (score IBDQ),</li> </ul> <p>mais aussi compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'absence d'impact supplémentaire établi avec l'upadacitinib (RINVOQ) sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie,</li> <li>– des données d'efficacité et de tolérance actuellement disponibles ne permettant pas de le situer par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (STELARA et ENTYVIO notamment),</li> <li>– et du profil de tolérance actualisé des inhibiteurs de janus kinase dont celui de RINVOQ (upadacitinib) dans les MICI (RCH et MC) avec un risque d'événements indésirables graves et de décès,</li> </ul> <p><b>La Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimé à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</b></p> |
| <b>Population cible</b>                             | La population cible est estimée au maximum à environ 16 500 patients.   |

|                           |   |
|---------------------------|---|
| <b>Demande de données</b> | La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser la place de l'upadacitinib (RINVOQ) dans la stratégie thérapeutique.  |
| <b>Recommandations</b>    | <b>En raison du risque infectieux potentiel engendré par les anti-JAK, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par anti-JAK, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, y compris contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.</b> |

# Sommaire

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                       | <b>7</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée               | 7         |
| 2.2 Prise en charge actuelle  | 8         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                      | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>  | <b>10</b> |
| 3.1 Données disponibles   | 10        |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                 | 10        |
| 3.2.1 Etudes d'induction de phase III                                 | 10        |
| 3.2.2 Etude d'entretien de phase III                                  | 14        |
| 3.2.3 Comparaisons indirectes   | 18        |
| 3.3 Profil de tolérance   | 22        |
| 3.3.1 Données dans la maladie de Crohn                                | 22        |
| 3.3.2 Autres données : réévaluation européenne des inhibiteurs de JAK | 24        |
| 3.4 Données d'utilisation   | 25        |
| 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins           | 25        |
| 3.6 Programme d'études  | 25        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>25</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>             | <b>27</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique               | 27        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents                              | 28        |
| 5.3 Service Médical Rendu   | 28        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                             | 30        |
| 5.5 Population cible  | 30        |
| 5.6 Demande de données  | 31        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                           | 31        |
| <b>6. Annexes</b>   | <b>32</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 – Novembre 2023

# 1. Contexte

|   |  |
|---|--|
| <b>Résumé du motif d'évaluation</b>                       | <b>Extension d'indication</b>  |
| <b>DCI (code ATC)</b><br><b>Présentations concernées*</b> | upadacitinib (code L04AA44)<br><b>RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongé</b><br>– plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 301 939 8 3)<br><b>RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongé</b><br>– plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 340 0 6)<br><b>RINVOQ 45 mg, comprimé à libération prolongé</b><br>– plaquette(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium avec calendrier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 547 3 8)  |
| <b>Listes concernées</b>                                  | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)<br>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)  |
| <b>Laboratoire</b>  | ABBVIE   |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>              | <b>Indication de l'AMM :</b><br>« RINVOQ est indiqué dans le 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 au traitement conventionnel ou à un agent biologique. »<br><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande du laboratoire :</b><br>« Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance au traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et à au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements. »<br>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. |
| <b>AMM</b>  | Date initiale (procédure européenne centralisée) : 16/12/2019 (polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte)<br>Dates des rectificatifs (procédure centralisée) :<br>– 22/01/2021 (rhumatisme psoriasique en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, et spondylarthrite ankylosante chez l'adulte).<br>– 20/08/2021 (dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus)<br>– 22/07/2022 (extension d'indication dans la rectocolite hémorragique chez l'adulte).<br>Date du dernier rectificatif (extension d'indication) : avis positif du CHMP du 23/02/2023 dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte (décision de la Commission européenne du 12/04/2023).<br><b>L'AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 13.3)</b>                             |
| <b>Conditions et statuts</b>                              | <b>Conditions de prescription et de délivrance</b><br>Liste I  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) :</p> <p>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.</p> <p>30 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie.</p> <p>45 mg : prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en médecine interne ou en hépato-gastro-entérologie.</p> <p>Médicament d'exception.</p>  |
| <p><b>Posologie dans l'indication évaluée</b></p> | <p>Induction : la dose d'induction recommandée d'upadacitinib est de 45 mg une fois par jour pendant 12 semaines. Chez les patients qui n'ont pas obtenu un bénéfice thérapeutique adéquat après le traitement d'induction initial de 12 semaines, un traitement d'induction prolongé pendant 12 semaines supplémentaires à la dose de 30 mg une fois par jour peut être considéré. Chez ces patients, le traitement par l'upadacitinib doit être interrompu en l'absence de signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.</p> <p>Entretien : la dose d'entretien recommandée d'upadacitinib 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>– une dose de 15 mg est recommandée pour les patients ayant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4).</li> <li>– une dose de 30 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients ayant un fort retentissement de la maladie qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, d'EICM et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ou qui ne montrent pas un bénéfice thérapeutique adéquat à la dose de 15 mg une fois par jour.</li> <li>– la dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.</li> </ul> <p>Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose d'entretien 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. Pour plus de précision, se référer au RCP.</p> |
| <p><b>Classe pharmacothérapeutique</b></p>        | <p>Immunosuppresseur sélectif. Premier inhibiteur de janus kinase indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn (voie orale).</p>   |
| <p><b>Mécanisme d'action</b></p>                  | <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 des maladies inflammatoires de l'intestin. 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 des maladies inflammatoires de l'intestin. (Cf. RCP)</p>   |
| <p><b>Information au niveau international</b></p> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Pour l'Europe : évaluation par les agences HTA (IQWiG/G-BA ; NICE ; ...) en cours.</p> <p>Aux Etats-Unis : la FDA a approuvé RINVOQ (upadacitinib) dans l'indication suivante (non superposable à l'AMM européenne) : « for adults with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response or intolerance to one or more tumor necrosis factor blockers. »</p> <p>Limitations of Use : « RINVOQ is not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biological therapies for Crohn's disease, or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine. »</p> |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>        | <p>RINVOQ (upadacitinib) est également indiqué chez l'adulte (cf. RCP pour le libellé complet de l'indication AMM) dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite axiale non radiographique et le spondylarthrite ankylosante (dosage à 15 mg) ;</li> <li>– la dermatite atopique (dosages à 15 mg et 30 mg) ;</li> <li>– la rectocolite hémorragique (dosages à 15 mg, 30 mg et 45 mg).</li> </ul>  |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b> | <p>La CT a notamment évalué RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement d'une autre maladie inflammatoire de l'intestin chez l'adulte, la rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère. Elle lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge uniquement des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab (cf. avis du 04/01/2023).</p>   |
| <b>Evaluation par la Commission</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 4 octobre 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 25 octobre 2023.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire : 29 novembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (AFA RCH Crohn)</li> <li>– Expertise externe : Oui.</li> </ul>  |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>1,2</sup>

#### Description de la maladie

La maladie de Crohn (MC) 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.

<sup>1</sup> AMELI. Maladie de Crohn : symptômes, diagnostic et évolution. (2022). <https://www.ameli.fr/essonne/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>.

<sup>2</sup> AFA. Patients MICI & Monde du travail. 2017.

## 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 récurrences sont fréquentes. 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%)<sup>3</sup>. 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)<sup>4</sup>. 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<sup>5,6</sup>

Tous les patients atteints de maladie de Crohn (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<sup>ème</sup> ligne de traitement, des anti-TNF $\alpha$  (infliximab et adalimumab, 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-TNF $\alpha$  peuvent être observées.

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

<sup>3</sup> 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](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/2019_13_2.html).

<sup>4</sup> Cf. Avis de la Commission de transparence pour REMSINA (infliximab) du 07/10/2020.

<sup>5</sup> Torres J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020;14(1):4-22.

<sup>6</sup> 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.

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$ , voire ajout d'immunosuppresseurs ;
- changement pour un second anti-TNF $\alpha$ , voire reprise du premier anti-TNF $\alpha$  administré en cas d'échec d'un second anti-TNF $\alpha$  ;
- recours à un autre médicament « biologique » ayant une autre cible que l'anti-TNF $\alpha$  : le védolizumab (anti-intégrine) et l'ustékinumab (anti-IL12/23) préconisés en 3<sup>ème</sup> ligne ou le risankizumab (SKYRIZI) après échec des traitements conventionnels et des anti-TNF $\alpha$

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

La chirurgie est une option également dans certains cas, mais il existe un risque de récurrences.

**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-TNF $\alpha$  : 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-TNF $\alpha$ .
- En échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF $\alpha$  ou ayant des contre-indications médicales à ces traitements (3<sup>ème</sup> ligne, indication revendiquée pour la prise en charge par le laboratoire), les alternatives sont les suivantes :
  - réintroduction d'un anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab) ;
  - utilisation d'un traitement biologique ayant une autre cible que le TNF $\alpha$  :
    - ustékinumab (STELARA voies SC et IV) : inhibiteur d'interleukines (anti-IL12/23 p40).
    - risankizumab (SKYRIZI perfusion IV puis injection SC) : inhibiteur d'interleukine (anti-IL-23 p19).
    - védolizumab (ENTYVIO voies SC et IV) : inhibiteur sélectif de l'intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 humaine

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

➔ **Traitements non-médicamenteux**

- chirurgie d'ablation partielle du tube digestif. Cette option a une place dans la stratégie notamment dans les atteintes iléales terminales et en cas de forme compliquée.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical pour le traitement des formes modérées à sévères de la maladie de Crohn (MC) est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> lignes, et par la chirurgie en cas d'atteinte iléale. En cas d'échec des anti-TNF $\alpha$  (inefficacité, perte de réponse, intolérance), les options thérapeutiques sont actuellement limitées.**

**Il persiste donc un besoin médical à disposer de traitements efficaces y compris pour prévenir les complications à long terme, améliorer la qualité de vie et/ou avec un profil meilleur profil de tolérance chez l'adulte.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de RINVOQ (upadacitinib) repose principalement sur trois études cliniques de phase 3 d'efficacité randomisées en double aveugle et en groupes parallèles, ayant comparé l'upadacitinib au placebo chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère :

- Deux études d'induction d'une durée de 12 semaines : l'une (M14-431 ; U-EXCEED) chez des patients en échec au traitement conventionnel et ayant déjà reçu au moins un traitement biologique (population dite bio-IR), l'autre (M14-433 ; U-EXCEL) chez des patients en échec au traitement conventionnel et ayant ou non déjà reçu au moins un traitement biologique (non Bio-IR).
- Une étude d'entretien (M14-430 ; U-ENDURE) incluant des patients des deux études d'induction (bio-IR et non bio-IR) d'une durée de 52 semaines.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux méta-analyses en réseau, l'une réalisée par le laboratoire, l'autre académique. On dispose également de données récentes de pharmacovigilance pour les inhibiteurs de kinase suite à la réévaluation du PRAC (EMA, décision de la CE 10/03/2023).

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

L'indication sollicitée pour le remboursement est plus restreinte que celle de l'AMM : il s'agit du traitement de la maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel **et à au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements, en cohérence avec le plan de développement de RINVOQ dans cette indication.**

Les résultats des études de phase 3 E-EXCEED (induction) et U-ENDURE (entretien) sont présentés dans l'indication AMM, puis dans la sous-population faisant l'objet de la demande de prise en charge (sous-population Bio-IR).

#### 3.2.1 Etudes d'induction de phase III

##### Objectif et méthodologie des études U-EXCEED (NCT03345836) et U-EXCEL (NCT03345849)

Il s'agit de deux études de phase 3 comparatives randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'efficacité de l'upadacitinib par rapport au placebo pour induire une rémission chez des patients adultes atteints de MC active modérée à sévère définie comme une fréquence quotidienne moyenne des selles (FS) très molles ou liquides  $\geq 4$  et/ou un score de douleurs abdominales (SDA) quotidiennes moyen  $\geq 2$ , et un score SES-CD (Simple Endoscopic Score for CD)  $\geq 6$  ou  $\geq 4$  en cas d'atteinte iléale isolée, à l'exclusion de la composante de sténose, déterminé par revue centralisée. L'évaluation a été faite après 12 semaines de traitement. Les patients ayant des sténoses intestinales symptomatiques n'ont pas été inclus dans ces études.

Dans l'étude U-EXCEED (population bio-IR), 61 % (301/495) avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins deux traitements biologiques. Dans l'étude U-EXCEL (non bio-IR), la majorité des patients (287/526, soit 55%) avaient eu une réponse inadéquate ou une intolérance au seul traitement conventionnel.

Les deux études ont comporté une période non comparative de 12 semaines supplémentaires de traitement par l'upadacitinib (30 mg une fois par jour) pour les patients qui n'ont pas eu de réponse clinique

selon la FS/le SDA (diminution  $\geq 30\%$  de la fréquence quotidienne moyenne des selles très molles ou liquides et/ou diminution  $\geq 30\%$  du score de douleurs abdominales quotidiennes moyen, sans jamais d'augmentation par rapport à l'inclusion) à la semaine 12.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'upadacitinib 45 mg une fois par jour ou un placebo pendant 12 semaines, avec une répartition 2:1 des patients.

Partie ouverte de 12 semaines dans U-EXCEED : une fois l'inclusion terminée pour la partie en double aveugle, les patients suivants étaient inclus pour tous recevoir upadacitinib 45 mg pendant 12 semaines. L'objectif était d'avoir suffisamment de patients répondeurs pour être re-randomisés dans l'étude d'entretien, en minimisant l'exposition non nécessaire au placebo. A la semaine 12, les patients ayant obtenu une réponse clinique, définie comme une diminution  $\geq 30\%$  en termes de fréquence quotidienne des selles (FS) très molles ou liquides en moyenne ET/OU une diminution  $\geq 30\%$  en termes de score SDA en moyenne (les deux ne devant pas être plus élevés qu'à l'inclusion) étaient éligibles pour être inclus dans l'essai d'entretien U-ENDURE.

De plus, dans les deux études d'induction, une phase d'extension en ouvert permettait aux patients n'ayant pas obtenu de réponse clinique à la semaine 12 de recevoir 12 semaines supplémentaires (entre S12 et S24) l'upadacitinib 30 mg ou 45 mg une fois par jour.

La randomisation a été stratifiée selon les paramètres suivants : utilisation des corticoïdes (oui/non), sévérité de la maladie endoscopique (SES-CD  $< 15$  ou  $\geq 15$ ) et le statut d'échec aux traitements biologiques antérieurs ( $> 1$  ou  $\leq 1$  pour U-EXCEED ; 0, 1 ou  $>1$  pour U-EXCEL), à l'inclusion des patients.

## Critère de jugement

Les co-critères principaux d'évaluation ont été la rémission clinique selon PRO et la réponse endoscopique évaluée à la semaine 12 :

- la définition de la rémission clinique est différente en Europe (EU) et aux Etats Unis (US) pour répondre aux attentes des différentes autorités réglementaires. La rémission clinique est évaluée selon le score CDAI aux USA et selon l'évaluation clinique par les patients (PRO) de la fréquence des selles (SF) et de la douleur abdominale (AP), utilisée dans la pratique clinique, dans les essais cliniques en Europe, et reconnue par la communauté scientifique (STRIDE II). La rémission clinique selon PRO est définie par une fréquence quotidienne moyenne des selles (FS) très molles ou liquides  $\leq 2,8$  et par un score quotidien moyen de douleur abdominale (SDA)  $\leq 1$ , les deux ne devant pas être plus élevés qu'à l'inclusion. A noter qu'en Europe, le 1<sup>er</sup> critère de jugement secondaire dans la séquence hiérarchique a été la rémission clinique selon le score CDAI.
- la réponse endoscopique a été définie selon une diminution du score SES-CD  $> 50\%$  par rapport à l'inclusion (ou pour les patients avec une maladie iléale isolée avec SES-CD de 4 à l'inclusion : au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion), évalué selon une revue centralisée.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (par une analyse hiérarchisée) ont été nombreux (10), comprenant :

des critères cliniques :

- critère n°1<sup>7</sup> : la proportion de patients en rémission clinique selon le score CDAI ( $<150$ ) à la semaine 12.

<sup>7</sup> L'ordre des critères correspond à la séquence prédéfinie des tests hiérarchisés pour le contrôle du risque alpha global (faux positifs).

- critère n°2 : proportion de patients en rémission clinique selon PRO à la semaine 4.
- critère n°4 : proportion de patients en rémission clinique selon PRO sans corticoïdes à la semaine 12, chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion
- critère n°7 : proportion de patients atteignant une réponse clinique CR-100 à la semaine 2.
- critère n°8 : proportion de patients atteignant CR-100 à la semaine 12.

des critères endoscopiques :

- critère n°3 : proportion de patients en rémission endoscopique à la semaine 12.

des critères de qualité de vie :

- critère n°5 : variation du score FACIT-F (Functional Assessemnt of Chronic Illness Therapy-Fatigue) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.
- critère n°6 : variation du score IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

des critères en lien avec les complications de la maladie de Crohn :

- critère n°9 : proportion de patients ayant une hospitalisation liée à la MC au cours des 12 semaines de traitement d'induction en double aveugle.
- critère n°10 : proportion de patients avec disparition des manifestations extra-intestinales (MEI) à la semaine 12, chez ceux en ayant à l'inclusion.

**Critères, évalués sans contrôle du risque alpha, dont la proportion de patients atteignant :**

- une résolution de leur fistule drainée à la semaine 12 chez les patients présentant des fistules drainées à l'inclusion (critère non hiérarchisé),
- une réduction  $\geq 50\%$  de leur fistule drainée à la semaine 12 chez les patients présentant des fistules drainées à l'inclusion (critère non hiérarchisé),
- le sous score de surface ulcérée de l'échelle SES-CD de 0 à la semaine 12 chez les patients ayant un sous score  $\geq 1$  à l'inclusion (cicatrisation de la muqueuse).

## Population des études d'induction

Un total de 1 021 patients (495 dans U-EXCEED et 526 patients dans U-EXCEL) ont été randomisés ; 23 patients ont été inclus en France dans U-EXCEED (bio-IR) et 2 patients dans deux centres dans U-EXCEL. Lors de leur inclusion, 34 % des patients dans U-EXCEED (bio-IR) et 36 % des patients dans U-EXCEL recevaient des corticoïdes, respectivement 7 % et 3 % des immunomodulateurs et 15 % et 25 % des aminosalicylés. Un schéma de réduction progressive de la corticothérapie était instauré à la semaine 4 chez les patients qui recevaient des corticoïdes lors de l'inclusion.

Dans les études U-EXCEED et U-EXCEL, entre 13,9% et 30,1% des patients selon les groupes de traitement ont eu une déviation majeure au protocole, les motifs les plus fréquents étant : des critères d'inclusion/exclusion non remplis, la prise d'un traitement concomitant non autorisé, un manque d'information patient ou un problème de consentement.

**Dans l'essai d'induction U-EXCEED incluant des en échec de biothérapie (patients Bio-IR)** (selon les groupes de traitement, 95,1 et 95,9% des patients inclus étaient en échec à au moins un anti-TNF), les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les groupes. Environ la moitié des patients étaient des hommes (52,2-56,1%), âgé en médiane de 36-37 ans (Min-Max : 18-74 ans). Les caractéristiques de la maladie étaient également similaires entre les groupes. La MC avait été diagnostiquée depuis 11-12 ans en moyenne. Le score SES-CD était en moyenne de 15 points et le score CDAI de 307-308 points. Les patients avaient environ 6 selles très molles ou liquides en moyenne par jour et un score de douleur abdominale SDA moyen quotidien de 1,8-1,9 points. Les taux de calprotectine fécale à l'inclusion étaient en moyenne de 2 287 à 2 185  $\mu\text{g/g}$  reflétant l'activité

inflammatoire de la maladie. Entre 8 et 9% des patients avaient des fistules drainées, et 9 à 10% des fistules non drainées.

**Dans U-EXCEL**, en accord avec la randomisation stratifiée prévue au protocole, il a été inclus dans la population Bio-IR : 161 patients (46,0%) dans le groupe upadacitinib et 78 patients (44,3%) dans le groupe placebo. Selon les groupes de traitement, entre 42,6 et 44,9% des patients étaient en échec à au moins un anti-TNF.

Globalement, les patients inclus avaient une forme de gravité moyenne de la maladie de Crohn.

### Résultats des co-critères de jugement principaux

L'upadacitinib est plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission clinique et une réponse endoscopique à la semaine 12 :

- dans l'étude U-EXCEED (patients Bio-IR) : la proportion de patients en rémission clinique selon PRO à la semaine 12 a été plus élevée dans le groupe upadacitinib 45 mg (39,8%) que dans le groupe placebo (14%), soit une différence de + 25,9% (IC95 [18,7 ; 33,1] ;  $p < 0,0001$ ) en faveur de l'upadacitinib.
- dans l'étude U-EXCEL, la supériorité de l'upadacitinib est démontrée dans l'analyse principale (patients non bio-IR et bio-IR) : 50,7% vs 22,2%, soit une différence absolue significative et cliniquement pertinente de + 28,7% (IC95 [20,9 ; 36,4],  $p < 0,0001$ ) en faveur de l'upadacitinib. L'analyse exploratoire dans le sous-groupe des patients Bio-IR conforte le résultat observé dans l'étude U-EXCEED : 46,8% des patients en rémission clinique dans le groupe upadacitinib vs 14,1% dans le groupe placebo à la semaine 12, soit une différence de + 32,7% (IC95 [21,8 ; 43,7]) en faveur de l'upadacitinib.

### Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

L'upadacitinib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Dans l'essai U-EXCEED (patients Bio-IR), les critères évaluant la réponse/rémission clinique selon le score CDAI (usuellement utilisé dans les essais dans la MC) sont cohérents avec ceux sur la rémission clinique selon PRO (co-critère de jugement principal) :

- la proportion de patients en rémission clinique selon le score CDAI (<150) a été plus élevée dans le groupe upadacitinib 45 mg que dans le groupe placebo (38,9% vs 21,1%, différence de +17,9 (IC95 [10,0 ; 25,8] ;  $p < 0,0001$ ) en faveur de l'upadacitinib,
- la proportion de patients ayant une réponse clinique CR-100 à la semaine 12 a été plus élevée dans le groupe upadacitinib 45 mg que dans le groupe placebo (50,5% vs 27,5% ;  $p < 0,0001$ ).

Dans l'étude U-EXCEED :

- le maintien de la rémission clinique sans corticoïdes, objectif majeur de la prise en charge, est atteint chez plus d'un tiers des patients dans le groupe upadacitinib **versus moins de 1 patient sur 10 dans le groupe placebo** (37,0% vs 6,7% ;  $p < 0,0001$ ).
- la proportion de patients en rémission endoscopique à la semaine 12 a été plus élevée dans le groupe upadacitinib 45 mg que dans le groupe placebo (19,1% vs 2,3% ;  $p < 0,0001$ ). La rémission endoscopique a été obtenue chez environ 1 patient sur 5 après 12 semaines de traitement dans le groupe upadacitinib (**vs 1 sur 50 dans le groupe placebo**).

Par contre, aucune différence entre les deux groupes n'a été observée sur les hospitalisations liées à la MC et sur la disparition des manifestations extra-intestinales.

Pour les patients ayant des fistules drainées à l'inclusion (N=27 dans le groupe upadacitinib ; N=16 dans le groupe placebo), à la semaine 12, on observe 51,9% de patients sans fistules drainées dans le groupe upadacitinib versus 12,5% dans le groupe placebo.

Les résultats obtenus dans la population Bio-IR de l'étude support U-EXCEL sont cohérents avec ceux observés dans l'étude U-EXCEED.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études d'induction dans des analyses hiérarchisées : variation du score FACIT-F<sup>8</sup> (Functional Assessemnt of Chronic Illness Therapy-Fatigue) (critère n°5) et variation du score IBDQ<sup>9</sup> (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), à la semaine 12 (critère n°6). Les résultats sont en faveur de l'upadacitinib versus placebo après 12 semaines de traitement :

- dans les deux études, comparativement aux patients du groupe placebo, les patients du groupe upadacitinib 45 mg ont eu une amélioration significativement plus importante de la fatigue, mesurée par le score FACIT-F à la semaine 12, par rapport à l'inclusion. Dans l'essai U-EXCEED (patients Bio-IR), l'amélioration a été de +11,4 points dans le groupe upadacitinib 45 mg et de +3,9 points dans le groupe placebo, soit une différence de **+7,5 points** (IC<sub>95%</sub> [5,2 ; 9,8], p < 0,0001).
- dans l'essai U-EXCEED, l'amélioration du score IBDQ à la semaine 12 par rapport à l'inclusion a été de +46 points dans le groupe upadacitinib 45 mg et de +21,6 points dans le groupe placebo, soit une différence de **+24,3 points** (IC<sub>95%</sub> [17,2 ; 31,5] ; p < 0,001).

## 3.2.2 Etude d'entretien de phase III

### Objectif et méthodologie de l'étude M14-430 (U-ENDURE ; NCT03345823)

L'objectif était de démontrer la supériorité en termes d'efficacité (sous-étude 1) de l'upadacitinib en traitement d'entretien chez des patients atteints de MC active modérée à sévère, à la posologie de 15 mg et de 30 mg une fois par jour en comparaison au placebo après 52 semaines, chez les patients répondeurs à l'upadacitinib 45 mg x1/j dans les deux études d'induction U-EXCEED (M14-431) ou U-EXCEL (M14-433). L'étude visait également (sous-étude 2) à évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'upadacitinib (pas de groupe contrôle) comme traitement d'entretien de la MC chez les patients ayant participé aux études de phase III d'induction et d'entretien. Cette sous-étude est toujours en cours.

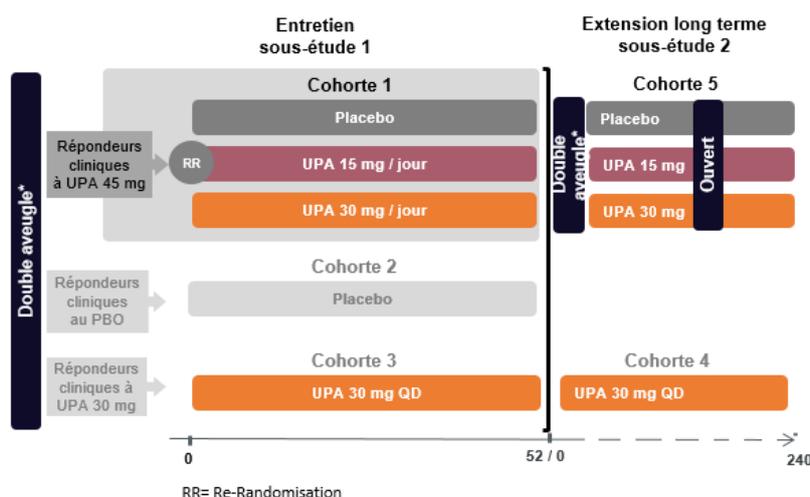
### Traitements reçus

Trois cohortes<sup>10</sup> étaient prévues dans l'étude de supériorité. Les données correspondant à la posologie AMM validée sont essentiellement celles de la cohorte 1.

<sup>8</sup> Le score FACIT-Fatigue est calculé à partir de 13 items évalués sur une échelle de Likert à 5 points (4 = pas de fatigue, 0 = fatigue extrême). Il est coté de 0 (le score le plus mauvais) à 52 (score le meilleur), une différence positive indiquant une amélioration. Plus le score est élevé plus le niveau de fatigue est faible. **Une augmentation de 3 points du score FACIT-F est considéré comme une amélioration une amélioration cliniquement pertinente.**

<sup>9</sup> L'auto-questionnaire IBDQ évalue la qualité de vie des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; il est composé de 32 questions évaluant 4 domaines : symptômes digestifs et systémiques, troubles émotionnels et retentissement sur la vie sociale. Chaque item est évalué sur une échelle de Likert à 7 points (1= état le plus invalidant, 7= état le moins invalidant). Les scores globaux vont de 32 (très faible qualité de vie liée à la santé) à 224 (très bonne qualité de vie liée à la santé). **Une augmentation de ≥ 16 points du score IBDQ correspond à une amélioration cliniquement pertinente.**

<sup>10</sup> La cohorte 2 comprend environ 120 patients ayant reçu le placebo en double aveugle pendant 12 semaines dans la partie en double aveugle entre S0 et S12 des essais U-EXCEED ou U-EXCEL et ayant obtenu une réponse clinique continuaient à recevoir



La cohorte 1 comprenait :

- 427 patients ayant reçu un traitement d'induction par upadacitinib 45 mg/jour une fois par jour pendant 12 semaines dans l'essai U-EXCEED (S0 à S12 en double aveugle ou en ouvert) ou l'essai U-EXCEL (S0 à S12 en double aveugle) et ayant obtenu une réponse clinique à S12, et
- 110 patients ayant reçu un traitement d'induction par upadacitinib 45 mg/jour une fois par jour pour 12 semaines pendant la période d'extension de l'essai U-EXCEED ou de l'essai U-EXCEL (i.e. patients initialement randomisés dans le groupe placebo et recevant upadacitinib 45 mg/jour entre les semaines 12 et 24 de ces essais),

Ces patients ont été re-randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir en double aveugle l'un des traitements suivants : placebo ; upadacitinib 15 mg une fois par jour ; upadacitinib 30 mg une fois par jour. La randomisation a été stratifiée selon la population des études d'induction (1. U-EXCEL non Bio-IR, 2. U-EXCEL Bio-IR ou U-EXCEED S0-S12 en double aveugle ou en ouvert, 3. U-EXCEED extension), la rémission clinique selon PRO (oui/non) et la réponse endoscopique (oui/non) à l'inclusion de l'étude d'entretien (c'est-à-dire à S12 ou S24 des essais d'induction).

## Critères de jugement

Les co-critères principaux ont été la rémission clinique selon PRO et la réponse endoscopique évaluées à la semaine 52.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (par une analyse hiérarchisée) ont été nombreux, avec :

des critères cliniques :

- critère n°1<sup>11</sup> : proportion de patients en rémission clinique selon le score CDAI (<150) à la semaine 52 (S52).
- critère n°4 : proportion de patients atteignant une réponse clinique CR-100 à S52.
- critère n°5 : proportion de patients en rémission clinique selon PRO sans corticoïdes à S52, parmi tous les patients

le placebo en aveugle. La cohorte 3 comprend environ 60 patients qui ont été inclus dans la période d'extension des essais U-EXCEED ou U-EXCEL pour recevoir en double aveugle l'upadacitinib 30 mg une fois par jour pendant 12 semaines et ayant obtenu une réponse clinique à la semaine 24 continuaient à recevoir l'upadacitinib 30 mg en double aveugle.

<sup>11</sup> L'ordre des critères correspond à la séquence prédéfinie des tests hiérarchisés pour le contrôle du risque alpha global (faux positif).

- critère n°6 : proportion de patients en rémission clinique et ayant arrêté les corticoïdes (au moins 90 jours avant S52) chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion de l'induction.
- critère n°7 : proportion de patients en rémission clinique selon PRO à S0 et S52 (maintien de la rémission clinique).

des critères endoscopiques :

- critère n°2 : proportion de patients en rémission endoscopique à S52.
- critère n°9 : proportion de patients en rémission clinique selon PRO et une rémission endoscopique à S52.

des critères de qualité de vie :

- critère n°3 : variation du score IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) à S52 par rapport à l'inclusion.
- critère n°8 : variation du score FACIT-F à S52 par rapport à l'inclusion.

des critères en lien avec les complications de la maladie de Crohn :

- critère n°10 : proportion de patients ayant une hospitalisation liée à la MC au cours des 52 semaines du traitement d'entretien.
- critère n°11 : proportion de patients avec disparition des manifestations extra-intestinales (MEI) à S52, chez ceux en ayant à l'inclusion de l'étude U-ENDURE.

**Critères évalués sans contrôle du risque alpha, dont la proportion de patients atteignant :**

- une résolution de leur fistule drainée à S52 chez les patients présentant des fistules drainées à l'inclusion (critère non hiérarchisé),
- une réduction  $\geq 50\%$  de leur fistule drainée à S52 chez les patients présentant des fistules drainées à l'inclusion (critère non hiérarchisé),
- le sous score de surface ulcérée de l'échelle SES-CD de 0 à S52 chez les patients ayant un sous score  $\geq 1$  à l'inclusion (cicatrisation de la muqueuse).

## Population d'analyse de l'étude d'entretien

Les 502 patients de la cohorte 1 ont été re-randomisés comme suit dans les groupes de traitement :

- 169 patients dans le groupe upadacitinib 15 mg dont 125 (74%) ont terminé les 52 semaines de traitement de la sous étude 1,
- 168 patients dans le groupe upadacitinib 30 mg dont 134 (80%) ont terminé les 52 semaines de traitement de la sous étude 1,
- 165 patients dans le groupe placebo dont 122 (74%) ont terminé les 52 semaines de traitement de la sous étude 1.

**Une déviation au protocole a été observée au cours de l'étude d'entretien chez 41,1 à 46,7% des patients ; la majorité était liée à un traitement concomitant non autorisé (de 33,1 à 40,0% selon le groupe).**

La population ITT1 était la population d'analyse principale de la cohorte 1 pour les critères de jugement d'efficacité. Elle correspond aux 502 premiers patients randomisés dans la cohorte 1 pour la phase de traitement d'entretien de 52 semaines.

## Caractéristiques des patients

La population totale de l'étude d'entretien comprend des patients Bio-IR et non Bio-IR. **Les patients Bio-IR ont représenté 73,4 à 76,4% des patients selon le groupe de traitement alloué. Une**

## analyse post-hoc a été réalisée pour décrire les patients Bio-IR, population sollicitée pour le remboursement.

Considérant la population totale, les caractéristiques démographiques des patients ont été similaires entre les groupes de traitement. Les patients ont été majoritairement des hommes (53,3 à 60,4%), âgés en médiane de 33-36 ans (Min-Max : 18-72 ans). Dans la population totale et la population Bio-IR, les caractéristiques de la maladie ont également été similaires entre les groupes. La MC avait été diagnostiquée depuis 9-10 ans en moyenne ; dans la population Bio-IR les patients avaient généralement une année de plus d'évolution. Le score CDAI était de 300 à 312 points en moyenne, et de 309 à 317 points dans la population Bio-IR. Dans la population totale et la population Bio-IR, le score SES-CD était de 15-16 points. Les patients avaient environ 5 à 6 selles très molles ou liquides en moyenne par jour et un score SDA moyen quotidien de 1,8 à 2,0 points. Dans la population totale, entre 5 à 10% des patients avaient des fistules drainées, et 5 à 12% des fistules non drainées.

En termes d'antécédents de traitements, environ 75 % des patients étaient en échec d'une biothérapie antérieure (Bio-IR) le plus souvent (95 % d'entre eux) à au moins un anti-TNF.

Au cours de l'étude, 5 % des patients de la cohorte 1 ont été traités aussi par immunosuppresseur et 37,3 % recevaient des corticoïdes.

### Résultats des co-critères de jugement principaux

Les résultats établissent la supériorité d'efficacité de l'upadacitinib en comparaison à un placebo pour les co-critères de jugement principaux :

- ➔ Rémission clinique selon PRO à la semaine 52 (Populations ITT1) : la proportion de patients atteignant une rémission clinique selon PRO à S52 a été supérieure dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg que dans le groupe placebo chez l'ensemble des patients :
  - 35,5% des patients en rémission clinique dans le groupe upadacitinib 15 mg versus 14,4% dans le groupe placebo, soit une différence de +21,9% (IC<sub>95%</sub> [13,7 ; 30,0] ; p < 0,0001) en faveur de upadacitinib 15 mg,
  - 46,4% des patients en rémission clinique dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 14,4% dans le groupe placebo, soit une différence de +31,8% (IC<sub>95%</sub> [23,2 ; 40,3] ; p < 0,0001) en faveur de upadacitinib 30 mg.

L'analyse exploratoire des résultats dans le sous-groupe des patients bio-IR est cohérente avec celle dans la population totale :

- 32,3% des patients en rémission clinique dans le groupe upadacitinib 15 mg versus 8,7% dans le groupe placebo, soit une différence de +23,5% (IC<sub>95%</sub> [13,9 ; 33,1]),
- 42,5% des patients en rémission clinique dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 8,7% dans le groupe placebo, soit une différence de +33,8% (IC<sub>95%</sub> [23,9 ; 43,7]).
- ➔ Réponse endoscopique à la semaine 52 (Populations ITT1) : la proportion de patients atteignant une réponse endoscopique à S52 a été supérieure dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg que dans le groupe placebo chez l'ensemble des patients :
  - 27,6% des patients dans le groupe upadacitinib 15 mg versus 7,3% dans le groupe placebo obtenant une réponse endoscopique, soit une différence de +21,0% (IC<sub>95%</sub> [13,6 ; 28,4] ; p < 0,0001) en faveur de l'upadacitinib 15 mg,
  - 40,1% des patients dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 7,3% dans le groupe placebo obtenant une réponse endoscopique, soit une différence de +33,7% (IC<sub>95%</sub> [26,0 ; 41,3] ; p < 0,0001) en faveur de l'upadacitinib 30 mg.

L'analyse exploratoire en sous-groupe conforte ce résultat chez les patients Bio-IR :

- 23,2% des patients dans le groupe upadacitinib 15 mg versus 4,0% dans le groupe placebo obtenant une réponse endoscopique, soit une différence de **+19,2%** (IC<sub>95%</sub> [11,0 ; 27,4]),
- 38,9% des patients dans le groupe upadacitinib 30 mg versus 4,0% dans le groupe placebo obtenant une réponse endoscopique, soit une différence de **+34,9%** (IC<sub>95%</sub> [25,8 ; 44,1]).

La taille d'effet de l'upadacitinib, en comparaison au placebo, est cliniquement pertinente dans ces analyses pour les deux co-critères principaux de jugement.

### Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (gestion du risque alpha)

Les résultats des critères secondaires sont présentés en ANNEXE pour la présentation des résultats).

La supériorité de l'upadacitinib 15 mg et 30 mg est mise en évidence en comparaison au placebo pour les critères hiérarchisés n°1 à 7 après 52 semaines de traitement. La différence d'effet en faveur de la dose de 30mg/j d'upadacitinib par rapport au placebo est notamment retrouvée à l'évaluation du score CDAI (33%), du score de qualité de vie IBDQ (cf. ci-dessous, sur la rémission clinique sans corticoïdes depuis au moins 90 jours (33,6%). La taille d'effet de l'upadacitinib, en comparaison au placebo, est cliniquement pertinente dans ces analyses.

Dans le sous-groupe des patients exposés antérieurement aux biothérapies, les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

En revanche, pour les critères évaluant les complications de la maladie de Crohn, aucune différence significative n'est observée versus placebo sur la disparition des manifestations extra-intestinales, le taux d'hospitalisation liée à la MC, et la disparition ou réduction d'au moins 50% des fistules drainées.

### Qualité de vie (étude d'entretien) après 52 semaines de traitement

**Evaluation par le score IBDQ, questionnaire spécifique aux MICI (critère hiérarchisé n°3) :** les résultats sont en faveur des groupes upadacitinib en comparaison au groupe placebo après 52 semaines : +59,3 points et +64,5 points respectivement dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg versus +46,4 points dans le groupe placebo, soit des différences absolues respectives de **+12,9** points (IC<sub>95%</sub> [4,3 ; 21,4] ; p < 0,0001) et **+18,1** (IC<sub>95%</sub> [9,8 ; 26,4] ; p < 0,0001).

Dans le sous-groupe des patients Bio-IR (analyse exploratoire), les résultats sont cohérents avec ceux de la population générale : +57,9 points et +60,6 points dans les groupes upadacitinib versus +38,1 points dans le groupe placebo.

**Questionnaire FACIT-Fatigue (critère hiérarchisé n°8) :** à la semaine 52, la différence entre les groupes upadacitinib et placebo n'est pas significative (+14,3 points et +16,1 points dans les groupes vs +12,0 points dans le groupe placebo). Dans le sous-groupe des patients Bio-IR (analyse exploratoire), la quantité d'effet est similaire (+15,2 points et +16,1 points dans les groupes vs +10,6 points dans le groupe placebo).

### 3.2.3 Comparaisons indirectes

Les résultats de deux comparaisons indirectes ont été présentés par le laboratoire.

– **Une première méta-analyse en réseau (NMA) a été réalisée par le laboratoire AbbVie.**

**Objectif et méthodologie :** comparer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (UPA) à celles de différents traitements de la MC active modérée à sévère.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'identifier les ECR en double aveugle de phase III ou IV, voire de phase II en cas d'absence de données de phase III, ayant évalué l'efficacité

de différents médicaments biologiques dans la MC active modérée à sévère (CDAI à l'inclusion entre 220-450) chez des adultes ou adolescents ayant eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et/ou à au moins un médicament biologique. Les médicaments évalués ont été les anti-TNF $\alpha$  (infliximab [IFX], adalimumab [ADA]), le védolizumab (VDZ), l'ustékinumab (UST) et le risankizumab (RBZ).

Les critères de jugement d'efficacité ont été la rémission clinique CDAI, la réponse clinique CDAI-100 (CR-100), la réponse endoscopique (réduction du score SES-CD > 50% au moment de la mesure par rapport à l'inclusion), la rémission endoscopique (score total SES-CD  $\leq$  2 gg71 au moment de la mesure), la cicatrisation muqueuse (absence complète d'ulcération muqueuse chez les patients qui présentaient une ulcération d'au moins un segment iléocolique à l'induction (non détaillé dans le dossier).

**Le moment d'évaluation des critères de jugement d'efficacité pouvait varier selon les ECR (pour l'induction entre les semaines 4 et 12 et pour l'entretien entre les semaines 26 et 60).** Les résultats d'efficacité ont été évalués séparément selon les échecs ou non aux traitements biologiques des patients (populations Bio-IR et non Bio-IR).

Les réseaux des NMA sont centrés sur le placebo. Un modèle linéaire généralisé avec une approche Bayésienne implémentée à l'aide des méthodes de Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC) a été utilisé. Quatre éléments principaux ont été identifiés comme facteurs d'hétérogénéité potentielle :

- **la conception de l'étude d'entretien** (critère de réponse pour entrer dans l'essai d'entretien, hétérogénéité de la définition de la réponse à la fin de l'induction, continuité d'un traitement actif ou placebo [possibilité d'effets rémanents différents selon les antécédents de traitement d'induction actif chez les patients re-randomisés vers le placebo en entretien]).
- les **différences dans la durée de l'essai d'induction** (variant entre 4 et 12 semaines), l'évaluation de l'efficacité étant effectuée à la fin du traitement d'induction,
- les **différences dans les caractéristiques de la population étudiée** (ancienneté de la maladie, score CDAI à l'inclusion, taux de CRP initial, présence de fistule à l'inclusion, traitements concomitants ; de plus les essais les plus récents avec upadacitinib et risankizumab incluaient des échecs plus complexes),
- les **définitions des critères d'évaluation variables entre les essais**, en particulier pour les résultats endoscopiques, pour lesquels les données individuelles des patients ont été utilisées, la définition des résultats endoscopiques pour les ECR avec l'upadacitinib et le risankizumab a été ajustée pour correspondre à celle des ECR UNITI-1, UNITI-2 et IM-UNITI.

A noter aussi que le pourcentage de réponse au placebo peut varier selon les études, ce qui affecte les résultats de la NMA (calcul des odds ratio).

Les analyses ont été réalisées dans deux sous-groupes de patients :

- ceux en échec aux seuls traitements conventionnels correspondant à la population non Bio-IR
- ceux en échec au traitement biologique correspondant à la population Bio-IR : patients en échec primaire (ne répondant pas au traitement d'induction), ou secondaire (perte de réponse au traitement d'entretien) ou intolérants au traitement biologique antérieur. Cette définition correspond aux critères de sélection des patients des études U-EXCEED et la sous-population Bio-IR des études U-EXCEL et U-ENDURE.

Seuls des résultats d'efficacité sont fournis, « les résultats de tolérance ne permettant pas de discriminer les produits en termes de sécurité. Cependant, ces résultats ne mettaient en avant aucun signal de tolérance avec l'upadacitinib. » Les résultats présentés par le laboratoire concernent spécifiquement la population sollicitée pour le remboursement (Bio-IR).

Des modèles à effets fixe et aléatoire ont été appliqués pour identifier, pour chaque critère selon les essais d'induction ou d'entretien et selon chaque population (Bio-IR ou non Bio-IR), le modèle le plus

adéquat. Une version ajustée des modèles sur les différences de l'effet placebo à l'inclusion a été réalisée.

Les résultats sont exprimés sous forme d'estimation de l'effet relatif de chaque médicament actif versus placebo (Odds-Ratio avec son intervalle de confiance à 95%) et de scores SUCRA (Surface under the cumulative ranking curve) permettant de « classer » les médicaments en termes de proportion de réponse. Le classement correspond au pourcentage de chance qu'un médicament soit le plus efficace parmi l'ensemble des médicaments évalués. Plus le score SUCRA du médicament est élevé, plus l'efficacité relative d'un traitement est estimée importante, bien que la précision des estimations ni l'ampleur de leurs différences ne soient pas prises en compte dans ces classements.

## Résultats

- Phase d'induction : chez les patients Bio-IR, l'upadacitinib est le médicament considéré comme le plus efficace en induction sur les 4 critères de jugement (cliniques ou endoscopiques) en comparaison au védolizumab en termes de rémission clinique CDAI, à l'ustékinumab en termes de rémission endoscopique, à l'ustékinumab et au risankizumab en termes de réponse endoscopique.

**Tableau 1 : Résultats des analyses SUCRA sur les critères d'efficacité en induction chez les patients Bio-IR (modèle à effet aléatoire ou fixe selon les critères) dans la méta-analyse en réseau réalisée par le laboratoire**

|                 | Rémission clinique CDAI                           |       | Réponse clinique CR-100                           |       |
|-----------------|---|-------|---|-------|
|                 | Différence de risque vs Placebo<br>Médiane [IC95] | SUCRA | Différence de risque vs Placebo<br>Médiane [IC95] | SUCRA |
| <b>UPA45</b>    | 0,23 [0,12 ; 0,36]**                              | 91,6% | 0,31 [0,13 ; 0,51]**                              | 85,1% |
| <b>RZB</b>      | 0,20 [0,07 ; 0,31]**                              | 80,7% | 0,27 [0,08 ; 0,45]**                              | 76,8% |
| <b>ADA160</b>   | 0,14 [0,01 ; 0,28]**                              | 65,1% | 0,16 [-0,04 ; 0,37]                               | 49,4% |
| <b>UST</b>      | 0,09 [-0,06 ; 0,25]                               | 49,0% | 0,12 [-0,13 ; 0,37]                               | 39,9% |
| <b>VEDO</b>     | 0,03 [-0,07 ; 0,12]                               | 26,6% | 0,08 [-0,08 ; 0,23]                               | 28,9% |
| <b>ADA80/40</b> | 0,01 [-0,21 ; 0,24]                               | 23,8% | 0,23 [-0,11 ; 0,56]                               | 63,8% |
| <b>PBO</b>      | -   | 13,2% | -   | 6,1%  |

|              | Rémission endoscopique                            |       | Réponse endoscopique                              |       |
|--------------|---|-------|---|-------|
|              | Différence de risque vs Placebo<br>Médiane [IC95] | SUCRA | Différence de risque vs Placebo<br>Médiane [IC95] | SUCRA |
| <b>UPA45</b> | 0,12 [0,09 ; 0,16]**                              | 94,6% | 0,32 [0,26 ; 0,38]**                              | 99,8% |
| <b>RZB</b>   | 0,09 [0,05 ; 0,13]**                              | 70,8% | 0,21 [0,14 ; 0,27]**                              | 64,3% |
| <b>UST</b>   | 0,02 [-0,05 ; 0,09]                               | 27,0% | 0,12 [0,03 ; 0,22]**                              | 35,8% |
| <b>PBO</b>   | -   | 7,6%  | -   | 0,2%  |

Les résultats proviennent de modèles à effet aléatoire pour les critères cliniques (rémission clinique CDAI et réponse clinique CR-100) et de modèles à effet fixe pour les critères endoscopiques (rémission et réponse endoscopique).

\*\* résultats significatifs versus placebo. Case grisée : résultat significatif d'UPA versus le traitement. QxW : toutes les X semaines ; ADA : Adalimumab ; PBO : Placebo ; UST : Ustekinumab ; RZN : risankizumab ; UPA : Upadacitinib ; VEDO : Védolizumab

- Phase d'entretien : chez les patients Bio-IR, les résultats des analyses SUCRA suggèrent que l'upadacitinib 30 mg est le traitement considéré comme le plus efficace sur le critère de jugement de rémission clinique CDAI, avec des résultats significatifs pour l'upadacitinib 30 mg comparé aux autres à l'exception d'adalimumab.

## Discussion

Du fait de l'importante hétérogénéité des études incluses, l'interprétation des résultats doit rester prudente. Par exemple, comme l'indiquent les auteurs de cette NMA, l'hypothèse de transitivité<sup>12</sup> est mal assurée : ils ont notamment estimé qu'un facteur d'hétérogénéité lié au schéma différent des études d'entretien ne pouvait pas être résolu par des ajustements méthodologiques et conduisait à un biais inhérent au schéma différent de ces études. Ils ont conclu que les résultats des analyses dans les ECR d'entretien devaient être interprétés avec précaution.

On note aussi que pour l'ensemble des traitements évalués, l'analyse des résultats repose sur des analyses en sous-groupes notamment pour les études d'entretien. La qualité de vie et l'impact sur les complications de la maladie ne sont pas pris en compte.

## La seconde est une méta-analyse en réseau académique<sup>13</sup>.

### Méthodologie

Elle a débuté par une recherche dans la littérature jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2022 des études contrôlées et randomisées (ECR) dans la maladie de Crohn modérément à sévèrement active ayant évalué l'efficacité en termes d'induction de la rémission clinique, de la réponse clinique et du maintien de la rémission clinique.

Les traitements éligibles ont été : médicaments biologiques (anticorps anti-TNF $\alpha$  (influximab, adalimumab ou certolizumab), anticorps anti-intégrine (védolizumab ou étrolizumab (non commercialisé en France), anticorps anti-interleukine-12/23 (ustékinumab) ou anti-inflammatoires-interleukine-23 (risankizumab)) ou des inhibiteurs de janus kinase (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) aux doses utilisées dans les essais cliniques de phase III. La durée minimale de suivi devait être de 4 semaines pour l'induction et de 20 semaines pour le maintien de la rémission.

Dans les ECR d'induction, les critères de jugement ont été l'échec à obtenir une rémission clinique (indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) <150) ou une réponse clinique (chute (CDAI  $\geq$ 70). Dans les ECR de maintien de la rémission, l'efficacité a été évaluée en termes de survenue d'une rechute de l'activité de la maladie (CDAI  $\geq$  150) au dernier point de suivi. Les autres critères de jugement évalués comprenaient les événements indésirables (nombre total d'événements indésirables, ainsi que les événements indésirables graves, les infections et les événements indésirables ayant conduit à l'abandon de l'étude).

La comparaison indirecte a été faite avec une méta-analyses en réseau selon un modèle fréquentiste à effets aléatoires ; les données sont rapportées sous forme de risques relatifs (RR) regroupés avec des intervalles de confiance (IC) à 95 %, avec un classement des médicaments selon le score P. Des scores plus élevés indiquent une plus grande probabilité que l'intervention soit classée comme meilleure. Pour les analyses principales, les données pour tous les patients ont été regroupées, puis des analyses dans les sous-groupes selon que les patients aient été déjà exposés ou non à des produits biologiques ont été faites.

---

<sup>12</sup> L'une des hypothèses fondamentales de toute méta-analyse en réseau concerne la transitivité : les comparaisons indirectes entre les traitements supposent que tout patient inclus dans le réseau aurait pu, en théorie, être recruté pour n'importe lequel des essais et affecté à n'importe lequel des traitements.

<sup>13</sup> Barberio, B, Gracie, DJ, Black, CJ et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut 2023 ;72(2) :264-274.

## Résultats & Discussion

Les auteurs ont retenu 25 ECR d'induction (8 720 patients). Sur le critère de l'échec de l'obtention d'une rémission clinique, l'infliximab 5 mg/kg s'est classé premier par rapport au placebo (RR = 0,67 ; IC à 95 % 0,56 à 0,79, score P 0,95), suivi du risankizumab 600 mg et de l'upadacitinib 45 mg une fois par jour. Le risankizumab 600 mg s'est classé premier en termes de rémission clinique chez les patients naïfs de produits biologiques (RR = 0,66 ; IC à 95 % 0,52 à 0,85, score P 0,78) et chez les patients exposés aux produits biologiques (RR = 0,74 ; IC à 95 % 0,67 à 0,82, P-note 0,92).

Dans les 15 ECR d'entretien (maintien en rémission ; 4 016 patients), sur le critère de la rechute de l'activité de la maladie, l'upadacitinib 30 mg une fois par jour est le mieux classé (RR = 0,61 ; IC à 95 % 0,52 à 0,72, score P 0,93) suivi de l'adalimumab 40 mg par semaine, puis de l'infliximab 10 mg/kg toutes les 8 semaines en troisième.

L'adalimumab à 40 mg par semaine s'est classé premier chez les patients naïfs de produits biologiques (RR = 0,59 ; IC à 95 % 0,48 à 0,73, P-score 0,86), et le védolizumab à 108 mg toutes les deux semaines, premier chez les patients exposés aux produits biologiques (RR = 0,70 ; IC à 95 % 0,57 à 0,86, P-note 0,82).

Les auteurs considèrent que ces résultats doivent être néanmoins interprétés avec prudence, l'hypothèse de transitivité n'étant pas assurée notamment. Par exemple, dans certaines des études prises en compte, seuls des patients naïfs de traitement biologique ont été inclus, alors que dans les études les plus récentes, davantage de patients réfractaires à deux lignes de traitement ont été inclus. Les classements entre les médicaments ne reposent aussi que des données de comparaison indirecte. Les données pour l'infliximab sont basées sur les résultats d'une seule étude de faible effectif (manque de puissance possible pour détecter des différences significatives). Les données sur les résultats endoscopiques ne sont pas disponibles.

**Par ailleurs, les résultats de l'étude randomisée ORAL Surveillance ont établi un sur-risque d'EI graves voire mortels avec le tofacitinib et en comparaison aux anti-TNF chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le PRAC a estimé qu'il s'agissait d'un effet de la classe des inhibiteurs de janus kinase applicables à toutes les indications AMM. Ces données de pharmacovigilance récentes pour l'upadacitinib doivent aussi être prises en compte pour l'élaboration de la stratégie thérapeutique, notamment pour les sous-groupes de patients à risque identifiés par le PRAC (EMA).**

### 3.3 Profil de tolérance

L'upadacitinib est commercialisé depuis 2019 aux USA et en Europe dans la polyarthrite rhumatoïde ; il est approuvé actuellement également dans le traitement de la RCH, la MC, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale non radiographique et la spondylarthrite ankylosante, la dermatite atopique dans plus de 70 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 31 juillet 2022 à RINVOQ était d'environ 219 347 années-patients, dont 51 249 en Europe et Royaume-Uni.

#### 3.3.1 Données dans la maladie de Crohn

Selon le RCP, globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de la maladie de Crohn traités par l'upadacitinib concorde avec celui connu dans les autres indications de l'AMM.

Dans les essais cliniques versus placebo dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn en traitement d'induction et d'entretien, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 3$  % des

patients) avec l'upadacitinib 45 mg, 30 mg ou 15 mg ont été les **infections des voies respiratoires supérieures** (19,9 %), la pyrexie (8,7 %), l'augmentation des CPK dans le sang (7,6 %), l'**anémie** (7,4 %), les **céphalées** (6,6 %), l'**acné** (6,3 %), le **zona** (6,1 %), la **neutropénie** (6,0 %), le **rash** (5,2 %), la **pneumonie** (4,1 %), l'**hypercholestérolémie** (4,0 %), la **bronchite** (3,9 %), l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (3,9 %), la **fatigue** (3,9 %), la **folliculite** (3,6 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (3,5 %), l'**herpès** (3,2 %) et la **grippe** (3,2 %). Le profil de tolérance de l'upadacitinib lors d'un traitement à long terme a été généralement similaire au profil de tolérance observé pendant la phase contrôlée par placebo dans l'ensemble des indications.

**Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections graves.** Dans les études d'induction contrôlées par placebo, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines dans le groupe upadacitinib 45 mg a été de 1,9 % contre 1,7 % dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien contrôlée par placebo, la fréquence des infections graves pendant 52 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg a été respectivement de 3,2 % et 5,7 %, contre 4,5 % dans le groupe placebo. Chez les patients ayant répondu à l'upadacitinib 45 mg en traitement d'induction, le taux d'infections graves à long terme dans les groupes upadacitinib 15 mg et 30 mg a été respectivement de 5,1 et 7,3 événements pour 100 patients-années. Les infections graves les plus fréquemment rapportées dans les études d'induction et d'entretien ont été les infections gastro-intestinales.

Le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave et ce jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée.

**Des cas de perforations gastro-intestinales :** dans les études d'induction de phase 3 contrôlées par placebo, une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 1 patient (0,1 %) traité par l'upadacitinib 45 mg et chez aucun patient recevant le placebo au terme des 12 semaines. Chez tous les patients traités par l'upadacitinib 45 mg (n = 938), une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 4 patients (0,4 %). Au cours de l'étude d'entretien, une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 1 patient traité par placebo (0,7 pour 100 patients-années), 1 patient traité par l'upadacitinib 15 mg (0,4 pour 100 patients-années) et 1 patient traité par l'upadacitinib 30 mg (0,4 pour 100 patients-années). Parmi tous les patients recevant un traitement de secours par l'upadacitinib 30 mg (n = 336), une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 3 patients (0,8 pour 100 patients-années) au cours du traitement à long terme.

**Anomalies biologiques :** dans les études cliniques d'induction et d'entretien, les variations des paramètres biologiques telles que l'augmentation de l'ASAT et/ou de l'ALAT ( $\geq 3 \times$  LSN), des valeurs des CPK ( $> 5 \times$  LSN) et des paramètres lipidiques, ou une neutropénie (NAN  $< 1 \times 10^9$  cellules/L) associées au traitement par l'upadacitinib ont été généralement similaires à celles observées dans les études cliniques sur les maladies rhumatismales, la dermatite atopique et la rectocolite hémorragique. Des variations dose-dépendantes de ces paramètres biologiques associées au traitement par l'upadacitinib 15 mg et 30 mg ont été observées. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients ayant un nombre absolu de lymphocytes (NAL)  $< 0,5 \times 10^9$  cellules/L, un nombre absolu de neutrophiles (NAN)  $< 1 \times 10^9$  cellules/L ou dont le taux d'hémoglobine (Hb) est  $< 8$  g/dL. L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux (cf. RCP).

**Personnes âgées :** d'après des données limitées chez des patients âgés de 65 ans et plus, atteints de dermatite atopique, de rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn, le taux global d'événements indésirables a été plus élevé avec la dose de 30 mg d'upadacitinib qu'avec la dose de 15 mg (en traitement d'entretien dans la RCH et la MC).

### 3.3.2 Autres données : réévaluation européenne des inhibiteurs de JAK

Après la publication des premiers résultats d'un essai randomisé (ORAL SURVEILLANCE) suggérant que les malades traités par tofacitinib (XELJANZ) dans la polyarthrite rhumatoïde étaient plus à risque d'événements cardio-vasculaires majeurs et de cancers que ceux traités par les anti-TNF, la balance bénéfique/risque de plusieurs inhibiteurs de JAK (abrocitinib, baricitinib, filgotinib, tofacitinib et upadacitinib) a été réévaluée par le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA à partir du 10/02/2022 dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques, pour déterminer notamment si ces risques étaient établis et les concernaient tous (effet classe).

Sur la base des résultats finaux de cet essai clinique et des conclusions préliminaires d'une étude observationnelle concernant le baricitinib (OLUMIANT), **la revue des données cliniques disponibles a confirmé que le tofacitinib (XELJANZ) augmente le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs, de cancers, de maladie thromboembolique veineuse, d'infections graves et de décès toutes causes confondues par rapport aux anti-TNF. L'EMA a aussi estimé que ces risques s'appliquaient aux autres inhibiteurs de JAK indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques** (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite ankylosante, rectocolite hémorragique, dermatite atopique, pelade).

Le PRAC a émis plusieurs recommandations, adoptées par la décision de la Commission Européenne le 10/03/2023, pour réduire le risque de survenue de ces effets indésirables graves (événements indésirables cardio-vasculaires majeurs, événements thromboemboliques, infections graves, cancers). Le Comité a recommandé que :

- les inhibiteurs de JAK ne soient utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez :
  - les patients âgés de plus de 65 ans ;
  - les patients ayant des facteurs de risque d'événements cardio-vasculaires majeurs (tels qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral) ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
  - les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).
- les inhibiteurs de JAK soient utilisés avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque de caillots sanguins dans les poumons et dans les veines profondes (risque de thromboembolie veineuse) ;
- la posologie soit réduite pour certains groupes de patients.

NB. Dans le cas de la maladie Crohn, une dose d'entretien de 15 mg (et non de 30 mg) est recommandée pour les patients ayant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs (EICM) et de tumeur maligne. Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose d'entretien recommandée est également de 15 mg une fois par jour.

#### Plan de gestion des risques (PGR)

RINVOQ fait l'objet d'un PGR (version 13.3) dont le résumé des risques et information manquantes est détaillé ci-après.

Tableau 2 : Risques importants, identifiés ou potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes pour RINVOQ

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Infections graves et opportunistes, y compris la tuberculose</li><li>– Zona</li><li>– Cancers cutanés non mélanome</li><li>– Perforation gastro-intestinale</li></ul> |
|--------------------------------------|---|

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumeur maligne (hors cancers cutanés non mélanome)</li> <li>– Événement indésirable cardiaque majeur (EICM)</li> <li>– Événement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)</li> <li>– Lésion hépatique d'origine médicamenteuse</li> <li>– Malformation fœtale après une exposition in utero</li> <li>– Fractures</li> </ul>  |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilisation chez les personnes âgées de 75 ans et plus</li> <li>– Utilisation chez les patients présentant une infection chronique par l'hépatite B ou l'hépatite C non traitée</li> <li>– Utilisation sur des patients avec une insuffisance hépatique modérée</li> <li>– Utilisation sur des patients avec une insuffisance rénale sévère</li> <li>– Tolérance à long terme</li> <li>– 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

RINVOQ (upadacitinib) est administré par voie orale ce qui pourrait améliorer la commodité d'emploi en comparaison aux alternatives injectables dans une maladie nécessitant un traitement au long cours. Cependant, il n'est pas démontré qu'il soit susceptible d'améliorer le parcours de soin : au regard des nombreuses précautions d'emploi désormais requises pour les médicaments de la classe des inhibiteurs de Janus kinases, et sachant qu'il n'a pas démontré d'impact sur la survenue des complications de la MC ou pour retarder ou éviter le recours à la chirurgie.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

**Adulte** : résultats de tolérance à long terme de l'étude U-ENDURE (sous-étude 2) attendues pour début 2024.

**Enfant et adolescent** : Néant.

#### → Dans d'autres indications

Des études sont en cours dans d'autres situations cliniques : dermatite atopique ; polyarthrite rhumatoïde ; spondylarthrite ankylosante ; spondylarthrite axiale non radiographique ; rhumatisme psoriasique ; vitiligo ; artérite à cellules géantes ; artérite de Takayasu.

## 4. Discussion

RINVOQ (upadacitinib) a établi sa supériorité en comparaison au placebo chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn (MC) active modérée à sévère, de gravité moyenne, dans deux études de phase III d'induction après 12 semaines de traitement (U-EXCEED et U-EXEL) et dans une étude d'entretien de phase III de 52 semaines (U-ENDURE). Ces trois études sont randomisées, en double aveugle et en groupe parallèles. U-EXCEED n'a inclus que des patients en échec à au moins une biothérapie (population sollicitée au remboursement) tandis que U-EXCEL a inclus des patients en

échec d'un traitement conventionnel et/ou d'une biothérapie (environ 50% des patients). L'étude d'entretien ENDURE a inclus des patients issus de ces deux études.

La qualité méthodologique des études est bonne avec des effectifs de grande taille. Les indications, la posologie et la durée de traitement sont celles de l'AMM. La population étudiée concerne des patients atteints de MC modérée à sévère comme dans une pratique de spécialiste. Les critères de jugement ont exploré les différentes dimensions de la réponse (cliniques, y compris qualité de vie, et endoscopiques). Le choix du placebo comme comparateur permet d'évaluer l'efficacité intrinsèque de l'upadacitinib sachant que deux autres inhibiteurs de janus kinase (JAKi : tofacitinib et filgotinib) également développés dans la maladie de Crohn ne se sont pas avérés plus efficaces que le placebo. On note un très faible nombre de patients inclus en France : 23 sur 495 patients randomisés dans EXCEED, 2 sur 526 patients randomisés dans EXCEL.

Les quantités d'effet importantes versus placebo démontrent une forte activité intrinsèque de l'upadacitinib dans la maladie de Crohn. Ces résultats contrastent avec ceux obtenus avec les deux autres inhibiteurs de kinase testés dans la MC<sup>14</sup>. Pour rappel, avec l'ustékinumab (STELARA), la différence d'efficacité par rapport au placebo a été de 12,3% pour la réponse clinique à S6. Il n'y a pas eu de différence entre védolizumab (ENTYVIO) et placebo pour le même critère. Avec le risankizumab (SKYRIZI), la différence versus placebo a été de 21,9% pour la rémission clinique à S12 et de 28,3% pour la réponse endoscopique. A S52 la différence a été de 15,2% pour la rémission clinique et de 27,8% pour la réponse endoscopique. L'upadacitinib (RINVOQ) est donc le 1er traitement de 2<sup>ème</sup> ligne administré par voie orale et le seul représentant de la classe des inhibiteurs de JAK autorisé dans cette indication.

Une méta-analyse en réseau réalisée par AbbVie suggère une efficacité supérieure de l'upadacitinib versus védolizumab et ustékinumab en cas de MC en échec de biothérapie. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une méta-analyse académique (Barberio 2023), où l'upadacitinib 30mg est le mieux classé pour le maintien de la rémission et est classé second (après le risankizumab) en induction chez les patients exposés aux biothérapies. Mais en l'absence de toute comparaison directe, et au vu des limites méthodologiques, ces résultats manquent de robustesse.

La portée des résultats des études d'induction et de l'étude d'entretien est limitée par les points suivants :

- Bien qu'il existe des alternatives en 2<sup>ème</sup> ligne, notamment les anti-TNF disponibles depuis plus de 20 ans, seule l'étude d'induction U-EXCEED a été réalisée chez les patients en échec au traitement conventionnel et à un anti-TNF, et avec pour contrôle un placebo. La demande de restriction du remboursement aux seuls patients en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF (adalimumab ou infliximab) est donc cohérente : les anti-TNF sont le traitement de référence en 2<sup>ème</sup> ligne et RINVOQ (upadacitinib) ne s'est pas comparé aux anti-TNF.
- Les données cliniques disponibles ne permettent pas de situer l'intérêt thérapeutique de l'upadacitinib en comparaison aux autres traitements disponibles en 3<sup>ème</sup> ligne. L'upadacitinib se positionne au même niveau dans la stratégie thérapeutique que l'ustékinumab (STELARA), le risankizumab (SKYRIZI) et le védolizumab (ENTYVIO). Mais la place de l'upadacitinib ne peut être précisée par rapport à ces traitements, notamment l'ustékinumab et le risankizumab.

<sup>14</sup> Les études de phase II n'ont pas montré de différence entre le tofacitinib (XELJANZ) et un placebo ce qui a conduit à interrompre le programme de développement dans la MC. L'essai de phase III DIVERSITY combinant induction et entretien a évalué le filgotinib (JYSELECA) 100 et 200 mg versus placebo et a inclus 1 374 patients atteints de MC ayant ou non été exposés aux biothérapies avec des co-critères d'évaluation de la rémission clinique et de la réponse endoscopique à S10 et de la rémission clinique et de la réponse endoscopique à S58 c'est-à-dire avec un design identique à celui utilisé pour RINVOQ. Il n'y a pas eu de différence statistique entre filgotinib 100 et 200 mg et le placebo en induction et une différence entre 200 mg et placebo pour la rémission clinique et la réponse endoscopique à S58. La raison de cette différence d'efficacité entre ces trois inhibiteurs de kinase pourrait s'expliquer par la posologie (avis d'expert).

- Le recul pour l'utilisation de l'upadacitinib dans la MC est faible. Or un sur-risque démontré d'événements thrombo-emboliques, d'événements cardio-vasculaires, de tumeurs malignes, d'infections graves et de décès a été mis en évidence avec un autre inhibiteur de kinase, le tofacitinib, en comparaison aux anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Bien que ce sur-risque n'apparaisse pas dans les études avec l'upadacitinib par rapport au placebo dans la maladie de Crohn (bien qu'on note 3 cancers vs 0 dans l'étude d'entretien), ni dans la RCH, le PRAC a considéré qu'il s'agissait d'un effet classes et l'EMA a décidé de restreindre l'indication de ces inhibiteurs de kinase en dernier recours pour les patients de plus de 65 ans ou à risque cardio-vasculaires élevés (fumeurs ou anciens fumeurs notamment, et sachant qu'un patient sur deux est fumeur au moment du diagnostic de la maladie de Crohn) ou à risque de cancer.

**Compte tenu des données d'efficacité versus placebo, des données actualisées de tolérance, de l'absence de données robustes comparant l'upadacitinib aux alternatives disponibles (notamment aux anti-TNF), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RINVOQ (upadacitinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans la prise en charge de la maladie de Crohn active modérée à sévère.**

## 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 :

La Commission préconise d'utiliser l'upadacitinib (RINVOQ) en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de donnée clinique robuste établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence de l'upadacitinib (RINVOQ) en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> ligne, et du surrisque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables de l'upadacitinib (RINVOQ) est mal établi au regard des alternatives disponibles.

Le choix du traitement doit tenir compte des manifestations de la maladie, des caractéristiques des différents traitements et des préférences du patient.

Conformément aux conclusions du PRAC, il est rappelé que les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables :

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

Lorsque la prescription de l'upadacitinib (RINVOQ) est envisagée, il convient de tenir compte de la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques et lipidiques). La

prescription doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance). La Commission souhaite rappeler que les anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement et après l'arrêt du traitement (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

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

Dans les autres situations cliniques, RINVOQ (upadacitinib) n'a pas de place, soit en 2<sup>ème</sup> ligne ou lorsqu'une autre alternative de 3<sup>ème</sup> ligne est envisageable.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, les CCP sont les suivants :

- Réintroduction d'un anti-TNF (infliximab, adalimumab)
- Utilisation d'un traitement biologique ayant une autre cible que le TNF :
  - ustékinumab (STELARA) ;
  - risankizumab (SKYRIZI) ;
  - védolizumab (ENTYVIO).

## 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 et des complications.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte est important chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et lorsque les alternatives sont moins appropriées. Chez les autres patients, ce rapport est non établi.
- Il s'agit d'un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde, d'au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab), et lorsque l'ustékinumab (STELARA), le risankizumab (SKYRIZI) et le védolizumab (ENTYVIO) sont moins appropriés.

→ **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 $\alpha$ ,

- du besoin médical partiellement couvert y compris en 3<sup>ème</sup> ligne du traitement de la maladie de Crohn ;
- 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<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> ligne,
  - d'une tolérance comportant des risques importants dans certaines populations à risque et des incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance ;
- de l'absence de démonstration d'un impact, pour ce médicament administré par voie orale, sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient (notamment en termes de diminution du recours aux soins infirmiers, des hospitalisations nécessaires à l'administration des médicaments biologiques et du recours aux transports sanitaires) et compte tenu de la nécessité :
  - d'effectuer, au cours du traitement, le suivi de paramètres hématologiques et lipidiques ;
  - de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;

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) 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimé à libération prolongée est :**

- **important dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et lorsque les alternatives sont moins appropriées.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimé à libération prolongée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère uniquement chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF $\alpha$ , et lorsque les alternatives sont moins appropriées.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimé à libération prolongée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère dans les autres situations de l'AMM.**

**→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 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 RINVOQ (upadacitinib) 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 de la maladie de Crohn (MC),
- de la moindre robustesse de cette démonstration pour le traitement d'entretien,
- de la quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur la rémission clinique et la réponse endoscopique à S12 et S52, avec un effet établi sur la qualité de vie à S12 (fatigue et score IBDQ) et à S52 (score IBDQ),

mais aussi compte tenu :

- de l'absence d'impact supplémentaire établi avec l'upadacitinib (RINVOQ) sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie,
- des données d'efficacité et de tolérance actuellement disponibles ne permettant pas de le situer par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (STELARA et ENTYVIO notamment),
- et du profil de tolérance actualisé des inhibiteurs de janus kinase dont celui de RINVOQ (upadacitinib) dans les MICI (RCH et MC) avec un risque d'événements indésirables graves et de décès,

la Commission considère que RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimé à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

## 5.5 Population cible

La population cible de **RINVOQ (upadacitinib) 15 mg, 30 mg et 45 mg, comprimé à libération prolongée** 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) ;
- et en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) ou qui ont une contre-indication médicale aux autres alternatives médicamenteuses (ustékinumab, risankizumab, védolizumab).

Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 212 350 patients pour le régime général en 2020, dont 115 240 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 169 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)<sup>15</sup>. En appliquant l'estimation de l'INSEE à la population de 18 ans ou plus au 1er janvier 2023 (53 684 693 adultes), on peut estimer que 90 727 patients adultes seraient atteints de MC.

<sup>15</sup> 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>.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles<sup>16</sup>, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relèvent d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , soit entre 5 443 et 27 218 patients. Parmi ces patients traités par anti-TNF $\alpha$ , 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.

La proportion de patients en échec ou intolérant aux autres traitements disponibles (ustékinumab, risankizumab, védolizumab) n'est pas connue. De plus, il convient de prendre en compte le fait qu'une proportion des patients en échec d'un anti-TNF $\alpha$ , bénéficieront 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 que certains patients seront orientés vers la chirurgie. Cependant, les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser cette proportion.

**La population cible est estimée au maximum à 16 500 patients.**

## 5.6 Demande de données

La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique permettant de préciser la place de l'upadacitinib (RINVOQ) dans la stratégie thérapeutique.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

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

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette nouvelle indication. Il s'agit d'un médicament coûteux avec indication précise du fait de la restriction d'indication pour la prise en charge (cf. Article R.163-2, 3e alinéa du code de la Sécurité sociale).

### → Autres demandes

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

<sup>16</sup> 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.

## 6. Annexes

Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation en échec au traitement conventionnel

| NOM (DCI)<br>Laboratoire  | Indication de l'AMM   | Date de l'avis   | SMR  | ASMR   |
|---|---|--|--|--|
| <b>Classe pharmacothérapeutique : anti-TNFα (traitement de 2ème ligne, en échec aux traitements conventionnels)</b>                             |   |  |  |  |
| REMICADE (infliximab)<br>MSD France<br>Et ses biosimilaires   | Traitement de la <b>MC active, modérée à sévère</b> , 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.<br><br>Traitement de la <b>MC active fistulisée</b> , 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)<br>01/09/2004 (traitement d'entretien)<br>03/10/2012 (extension d'indication formes modérées)              | IMPORTANT en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement dans les formes actives, modérées à sévères et dans les formes actives fistulisées | 2000 : bénéfique thérapeutique majeur dans le cadre d'indications limitées aux patients résistants à d'autres traitements de la MC active, grave ou fistulisée.<br><br>2004 : ASMR III par rapport à l'absence de traitement d'entretien.<br><br>2012 : pas de changement dans le niveau d'ASMR précédemment donné pour la MC. |
| HUMIRA (adalimumab)<br>AbbVie<br>Et ses biosimilaires   | Traitement de la <b>maladie de Crohn active, modérée à sévère</b> , 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)<br>24/07/2013 (extension d'indication formes modérées)<br>22/06/2016 (renouvellement de l'inscription) | 2016 : IMPORTANT en 2 <sup>ème</sup> 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.<br><br>2013 : ASMR V par rapport au seul comparateur cliniquement pertinent, l'infliximab, en l'absence de données cliniques versus l'infliximab.     |
| <b>Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin, alternative aux anti-TNFα (traitement de 3ème ligne)</b> |   |  |  |  |
| ENTYVIO IV (vedolizumab)<br>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-TNFα (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha).   | 06/12/2017 (réévaluation)  | IMPORTANT en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement<br>INSUFFISANT en 2 <sup>ème</sup> 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) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des Anti-TNFα.  |
| ENTYVIO SC (vedolizumab)<br>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  | 09/09/2020 (inscription)   | IMPORTANT en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement<br>INSUFFISANT en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement                             | ASMR V par rapport à ENTYVIO 300 mg (védolizumab) par voie IV dans le traitement de la MC active modérée à sévère en 3ème ligne de traitement, chez les adultes en échec   |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  | un traitement conventionnel ou par Anti-TNF $\alpha$ (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). |  | (réponse insuffisante, perte de réponse, contre-indication ou intolérance) d'un traitement conventionnel et d'au moins un Anti-TNF $\alpha$ . |
|--|--|--|---|

**Classe pharmacothérapeutique : anti-interleukines, alternative aux anti-TNF $\alpha$  (traitement de 3<sup>ème</sup> ligne)**

|  |   |                                     |   |  |
|--|---|-------------------------------------|---|--|
| STELARA (ustekinumab)<br>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 $\alpha$ ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. | 08/03/2017 (extension d'indication) | IMPORTANT<br>en 3 <sup>ème</sup> 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 $\alpha$ ou ayant des contre-indications à ces traitements. |
|--|---|-------------------------------------|---|--|

**Classe pharmacothérapeutique : anti-interleukines, alternative aux anti-TNF $\alpha$  (traitement de 3<sup>ème</sup> ligne)**

|                                  |   |  |   |   |
|----------------------------------|---|--|---|---|
| SKYRIZI (risankizumab)<br>AbbVie | 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 $\alpha$ ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. | 05/04/2023<br>(extension d'indication) | IMPORTANT<br>en 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement. | ASMR V dans la stratégie thérapeutique du 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 $\alpha$ ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. L'intérêt relatif du risankizumab (SKYRIZI) en comparaison à l'ustekinumab (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. |
|----------------------------------|---|--|---|---|

Figure 1 : Répartition des patients dans les études d'induction U-EXCEED et U-EXCEL

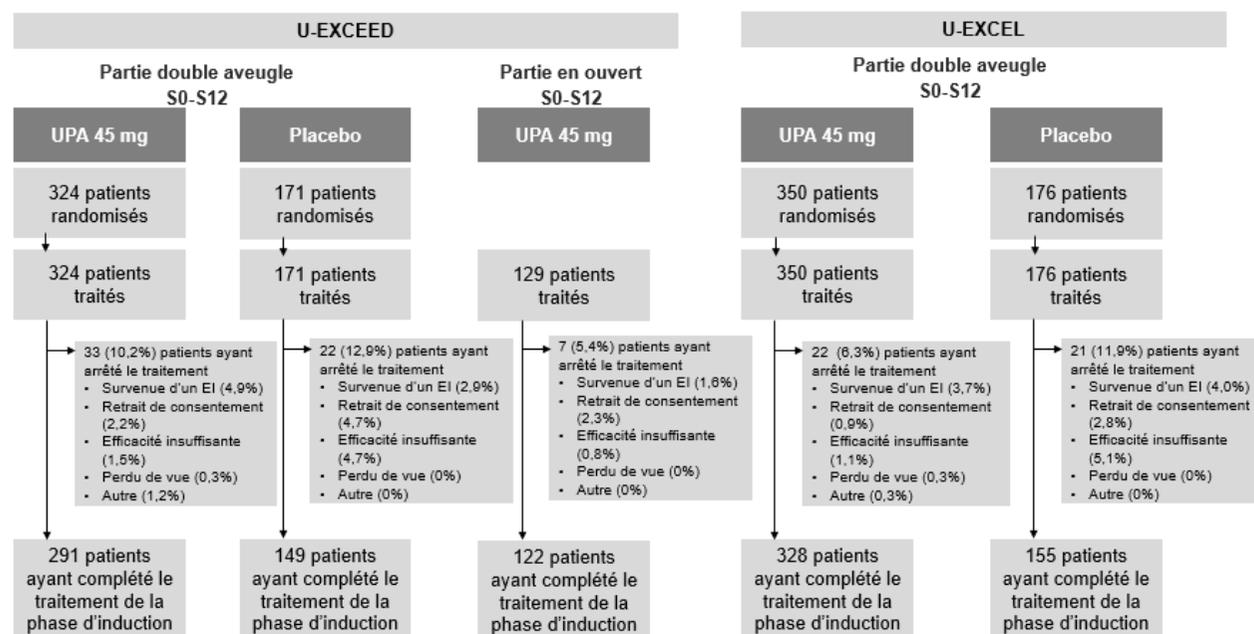


Tableau 4 : Résultats des critères secondaires dans l'étude d'induction U-EXCEED (Population ITT\_1)

| UPA 45 mg (N = 324)<br>% ou différence moyenne [IC95] | Placebo (N = 171)<br>% ou différence moyenne [IC95] | Différence absolue vs placebo, % ou différence des moindres carrés [IC95]<br>p |
|---|---|--|
|---|---|--|

**Critères secondaires présentés dans l'ordre hiérarchique**

**1) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon le score CDAI (<150) à la semaine 12**

|                    |                    |                                 |
|--------------------|--------------------|---------------------------------|
| 38,9 [33,6 ; 44,2] | 21,1 [14,9 ; 27,2] | +17,9 [10,0 ; 25,8]<br>< 0,0001 |
|--------------------|--------------------|---------------------------------|

**2) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon PRO à la semaine 4**

|                    |                  |                                 |
|--------------------|------------------|---------------------------------|
| 32,4 [27,3 ; 37,5] | 9,4 [5,0 ; 13,7] | +23,3 [16,6 ; 29,9]<br>< 0,0001 |
|--------------------|------------------|---------------------------------|

**3) Proportion de patients atteignant une rémission endoscopique à la semaine 12**

|  |                             |                                 |
|--|-----------------------------|---------------------------------|
| 19,1 [14,9 ; 23,4]   | 2,3 [0,1 ; 4,6]             | +16,8 [12,0 ; 21,6]<br>< 0,0001 |
| <b>4) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon PRO sans corticoïdes à la semaine 12, chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion</b> |                             |                                 |
| N=108<br>37,0 [27,9 ; 46,1]  | N=60<br>6,7 [0,4 ; 13,0]    | +30,2 [19,4 ; 41,0]<br>< 0,0001 |
| <b>5) Variation du score FACIT-F à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</b>   |                             |                                 |
| N=278<br>11,4 [10,1 ; 12,8]  | N=129<br>3,9 [2,0 ; 5,8]    | +7,5 [5,2 ; 9,8]<br>< 0,0001    |
| <b>6) Variation du score IBDQ à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</b>  |                             |                                 |
| N=280<br>46,0 [41,7 ; 50,2]  | N=130<br>21,6 [15,7 ; 27,6] | +24,3 [17,2 ; 31,5]<br>< 0,0001 |
| <b>7) Proportion de patients atteignant CR-100 à la semaine 2</b>  |                             |                                 |
| 33,2 [28,0 ; 38,3]   | 12,4 [7,4 ; 17,4]           | +20,7 [13,7 ; 27,8]<br>< 0,0001 |
| <b>8) Proportion de patients atteignant CR-100 à la semaine 12</b>   |                             |                                 |
| 50,5 [45,1 ; 56,0]   | 27,5 [20,8 ; 34,2]          | +22,8 [14,4 ; 31,2]<br>< 0,0001 |
| <b>9) Proportion de patients ayant une hospitalisation liée à la MC au cours des 12 semaines de traitement d'induction en double aveugle</b>                           |                             |                                 |
| 6,2 [3,6 ; 8,8]  | 8,8 [4,5 ; 13,0]            | - 2,6 [-7,6 ; 2,4]<br>NS        |
| <b>10) Proportion de patients sans manifestations extra-intestinales (MEI) à la semaine 12, chez ceux avec MEI à l'inclusion</b>                                       |                             |                                 |
| N=131<br>32,8 [24,8 ; 40,9]  | N=60<br>21,7 [11,2 ; 32,1]  | +11,5 [-1,5 ; 24,4]<br>NS       |
| <b>Critères non hiérarchisés (exploratoires)</b>   |                             |                                 |
| <b>Proportion de patients atteignant une résolution de leur fistule drainée à la semaine 12 chez les patients avec des fistules drainées à l'inclusion</b>             |                             |                                 |
| N=27<br>51,9 [33,0 ; 70,7]   | N=16<br>12,5 [0,0 ; 28,7]   | +39,4 [14,5 ; 64,2]             |
| <b>Proportion de patients atteignant une réduction ≥ 50 % de leur fistule drainée à la semaine 12 chez les patients avec des fistules drainées à l'inclusion</b>       |                             |                                 |

N=27  
 51,9 [33,0 ; 70,7]  
 ND : non disponible ; NS = Non significatif

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| N=16<br>18,8 [0,0 ; 37,9] | +33,1 [6,3 ; 60,0] |
|---------------------------|--------------------|

**Tableau 5 : Résultats des co-critères principaux de rémission clinique selon PRO et de réponse endoscopique à la semaine 52 dans l'étude d'entretien U-ENDURE (Population ITT\_1 et sous-groupe Bio-IR)**

| Population de l'analyse principale = Bio-IR et non Bio-IR |                                    |                                  |  |  | Sous-groupe Bio-IR (exploratoire)  |                                    |                                  |   |   |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---|---|
| UPA 15 mg<br>(N = 169)<br>% [IC95]                        | UPA 30 mg<br>(N = 168)<br>% [IC95] | Placebo<br>(N = 165)<br>% [IC95] | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% [IC95]<br>p | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% [IC95]<br>p | UPA 15 mg<br>(N = 124)<br>% [IC95] | UPA 30 mg<br>(N = 127)<br>% [IC95] | Placebo<br>(N = 126)<br>% [IC95] | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% [IC95] | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% [IC95] |

**Taux de rémission clinique selon PRO à S52**

|                       |                       |                      |                                    |                                    |                       |                       |                     |                        |                        |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| 35,5<br>[28,3 ; 42,7] | 46,4<br>[38,9 ; 54,0] | 14,4<br>[9,0 ; 19,8] | +21,9<br>[13,7 ; 30,0]<br>< 0,0001 | +31,8<br>[23,2 ; 40,3]<br>< 0,0001 | 32,3<br>[24,0 ; 40,5] | 42,5<br>[33,9 ; 51,1] | 8,7<br>[3,8 ; 13,7] | +23,5<br>[13,9 ; 33,1] | +33,8<br>[23,9 ; 43,7] |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|------------------------|

**Taux de réponse endoscopique à S52**

|                       |                       |                     |                                    |                                    |                       |                       |                    |                        |                        |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| 27,6<br>[20,8 ; 34,4] | 40,1<br>[32,7 ; 47,6] | 7,3<br>[3,3 ; 11,2] | +21,0<br>[13,6 ; 28,4]<br>< 0,0001 | +33,7<br>[26,0 ; 41,3]<br>< 0,0001 | 23,2<br>[15,7 ; 30,6] | 38,9<br>[30,4 ; 47,4] | 4,0<br>[0,6 ; 7,4] | +19,2<br>[11,0 ; 27,4] | +34,9<br>[25,8 ; 44,1] |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|------------------------|

Population ITT\_1 : correspondant aux 502 premiers patients randomisés dans la cohorte 1 pour la phase de traitement d'entretien de 52 semaines. La population ITT\_1 était la population d'analyse principale de la cohorte 1 pour les critères de jugement d'efficacité

Tableau 6 : Résultats des critères secondaires dans l'étude d'entretien U-ENDURE - (Population ITT\_1)

| Population de l'analyse principale = Bio-IR et non Bio-IR |                        |                      |   |   | Sous-groupe Bio-IR     |                        |                      |   |   |
|---|------------------------|----------------------|---|---|------------------------|------------------------|----------------------|---|---|
| UPA 15 mg<br>(N = 169)                                    | UPA 30 mg<br>(N = 168) | Placebo<br>(N = 165) | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% ou différence des moindres carrés<br>p | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% ou différence des moindres carrés<br>p | UPA 15 mg<br>(N = 124) | UPA 30 mg<br>(N = 127) | Placebo<br>(N = 126) | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% [IC95] | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% [IC95] |

**Critères secondaires hiérarchisés**

**1) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon le score CDAI (<150) à la semaine 52**

|      |      |      |                   |                   |      |      |      |                        |                        |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|------|------|------------------------|------------------------|
| 37,3 | 47,6 | 15,1 | +23,7<br>< 0,0001 | +32,8<br>< 0,0001 | 33,9 | 44,9 | 11,9 | +22,0<br>[11,9 ; 32,0] | +33,0<br>[22,6 ; 43,3] |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|------|------|------------------------|------------------------|

**2) Proportion de patients atteignant une rémission endoscopique à la semaine 52**

|      |      |     |                   |                   |      |      |     |                       |                        |
|------|------|-----|-------------------|-------------------|------|------|-----|-----------------------|------------------------|
| 19,1 | 28,6 | 5,5 | +14,4<br>< 0,0001 | +23,6<br>< 0,0001 | 16,2 | 26,8 | 2,4 | +13,8<br>[6,8 ; 20,8] | +24,4<br>[16,3 ; 32,6] |
|------|------|-----|-------------------|-------------------|------|------|-----|-----------------------|------------------------|

**3) Variation du score IBDQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion**

|              |              |              |                                 |                                   |              |              |              |                       |                        |
|--------------|--------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| N=78<br>59,3 | N=94<br>64,5 | N=41<br>46,4 | +12,9<br>[4,3 ; 21,4]<br>0,0033 | +18,1<br>[9,8 ; 26,4]<br>< 0,0001 | N=49<br>57,9 | N=69<br>60,6 | N=23<br>38,1 | +19,9<br>[8,8 ; 30,9] | +22,5<br>[12,0 ; 33,0] |
|--------------|--------------|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|------------------------|

**4) Proportion de patients atteignant CR-100 à la semaine 52**

|      |      |      |                   |                   |      |      |      |                        |                        |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|------|------|------------------------|------------------------|
| 41,4 | 51,2 | 15,2 | +27,1<br>< 0,0001 | +36,4<br>< 0,0001 | 37,9 | 48,0 | 12,7 | +25,2<br>[14,9 ; 35,5] | +35,3<br>[24,9 ; 45,8] |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|------|------|------------------------|------------------------|

**5) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon PRO sans corticoïdes (au moins 90 jours avant S52) à la semaine 52 (parmi tous les patients)**

|      |      |      |                   |                   |      |      |     |                        |                        |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|------|-----|------------------------|------------------------|
| 34,9 | 44,6 | 14,4 | +21,3<br>< 0,0001 | +30,0<br>< 0,0001 | 32,3 | 40,9 | 8,7 | +23,5<br>[13,9 ; 33,1] | +32,2<br>[22,3 ; 42,1] |
|------|------|------|-------------------|-------------------|------|------|-----|------------------------|------------------------|

**6) Proportion de patients atteignant une rémission clinique et ayant arrêté les corticoïdes (au moins 90 jours avant S52) chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion de l'induction**

|              |              |             |                   |                   |              |              |             |                        |                        |
|--------------|--------------|-------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|-------------|------------------------|------------------------|
| N=63<br>38,1 | N=63<br>38,1 | N=61<br>4,9 | +33,0<br>< 0,0001 | +33,6<br>< 0,0001 | N=46<br>34,8 | N=50<br>40,0 | N=50<br>2,0 | +32,8<br>[18,5 ; 47,1] | +38,0<br>[23,9 ; 52,1] |
|--------------|--------------|-------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|-------------|------------------------|------------------------|

| Population de l'analyse principale = Bio-IR et non Bio-IR |                        |                      |   |   | Sous-groupe Bio-IR     |                        |                      |   |   |
|---|------------------------|----------------------|---|---|------------------------|------------------------|----------------------|---|---|
| UPA 15 mg<br>(N = 169)                                    | UPA 30 mg<br>(N = 168) | Placebo<br>(N = 165) | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% ou différence des moindres carrés<br>p | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% ou différence des moindres carrés<br>p | UPA 15 mg<br>(N = 124) | UPA 30 mg<br>(N = 127) | Placebo<br>(N = 126) | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% [IC95] | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% [IC95] |

**7) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon PRO à la semaine 0 ET à la semaine 52 (maintien de la rémission clinique)**

|       |       |       |          |          |      |      |      |               |               |
|-------|-------|-------|----------|----------|------|------|------|---------------|---------------|
| N=105 | N=105 | N=101 | +31,9    | +39,7    | N=77 | N=75 | N=77 | +31,2         | +47,0         |
| 50,5  | 60,0  | 19,6  | < 0,0001 | < 0,0001 | 44,2 | 60,0 | 13,0 | [17,8 ; 44,6] | [33,6 ; 60,4] |

**8) Variation du score FACIT-F à la semaine 52 par rapport à l'inclusion**

|      |      |      |           |           |      |      |      |             |             |
|------|------|------|-----------|-----------|------|------|------|-------------|-------------|
| N=78 | N=94 | N=40 | +2,3      | +4,1      | N=49 | N=69 | N=23 | +4,6        | +5,5        |
| 14,3 | 16,1 | 12,0 | 0,1149 NS | 0,0039 NS | 15,2 | 16,1 | 10,6 | [1,0 ; 8,3] | [2,0 ; 8,9] |

**9) Proportion de patients atteignant une rémission clinique selon PRO et une rémission endoscopique à la semaine 52**

|      |      |     |        |          |       |       |       |              |               |
|------|------|-----|--------|----------|-------|-------|-------|--------------|---------------|
| 13,7 | 22,6 | 4,3 | +10,0  | +18,2    | N=124 | N=127 | N=126 | +10,5        | +18,9         |
|      |      |     | 0,0011 | < 0,0001 | 12,9  | 21,3  | 2,4   | [4,1 ; 17,0] | [11,3 ; 26,5] |

**10) Proportion de patients ayant une hospitalisation liée à la MC au cours des 52 semaines de traitement d'entretien en double aveugle**

|      |     |      |           |           |    |    |    |    |    |
|------|-----|------|-----------|-----------|----|----|----|----|----|
| 11,2 | 7,8 | 12,0 | -0,78     | -4,17     | ND | ND | ND | ND | ND |
|      |     |      | 0,8742 NS | 0,3570 NS |    |    |    |    |    |

**11) Proportion de patients avec une disparition des manifestations extra-intestinales (MEI) à la semaine 52, chez les patients avec MEI à l'inclusion**

|      |      |      |           |           |      |      |      |               |               |
|------|------|------|-----------|-----------|------|------|------|---------------|---------------|
| N=61 | N=73 | N=66 | +9,6      | +22,0     | N=45 | N=56 | N=49 | 9,8           | 25,5          |
| 24,6 | 35,6 | 15,2 | 0,1476 NS | 0,0007 NS | 20,0 | 35,7 | 10,2 | [-4,6 ; 24,2] | [10,4 ; 40,7] |

**Critères secondaires non hiérarchisés d'intérêt**

**Proportion de patients atteignant la résolution de leur fistule drainée à la semaine 52 chez les patients présentant des fistules drainées à S0 (critère non hiérarchisé)**

|     |     |     |   |   |    |    |    |    |    |
|-----|-----|-----|---|---|----|----|----|----|----|
| N=9 | N=6 | N=7 | 0 | 0 | ND | ND | ND | ND | ND |
| 0   | 0   | 0   |   |   |    |    |    |    |    |

**Proportion de patients atteignant une réduction ≥ 50 % de leur fistule drainée à la semaine 52 chez les patients présentant des fistules drainées à l'inclusion (critère non hiérarchisé)**

|      |      |     |       |      |    |    |    |    |    |
|------|------|-----|-------|------|----|----|----|----|----|
| N=17 | N=11 | N=8 | +17,6 | +9,1 | ND | ND | ND | ND | ND |
|------|------|-----|-------|------|----|----|----|----|----|

| Population de l'analyse principale = Bio-IR et non Bio-IR |  |                           |  |  | Sous-groupe Bio-IR                                   |  |                           |   |   |
|---|--|---------------------------|--|--|--|--|---------------------------|---|---|
| UPA 15 mg<br>(N = 169)<br>% ou différence<br>moyenne      | UPA 30 mg<br>(N = 168)<br>% ou différence<br>moyenne | Placebo<br>(N = 165)<br>% | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% ou différence des moindres carrés<br><b>p</b> | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% ou différence des moindres carrés<br><b>p</b> | UPA 15 mg<br>(N = 124)<br>% ou différence<br>moyenne | UPA 30 mg<br>(N = 127)<br>% ou différence<br>moyenne | Placebo<br>(N = 126)<br>% | Différence absolue UPA 15 mg vs placebo<br>% [IC95] | Différence absolue UPA 30 mg vs placebo<br>% [IC95] |
| 17,6  | 9,1  | 0                         | [-0,5 ; 35,8]  | [-7,9 ; 26,1]  |  |  |                           |   |   |

ND : non disponible ; NS = Non significatif

---

RINVOQ 15 mg, 30 mg et 45 mg, 29 novembre 2023  
Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)



Développer la qualité dans le champ  
sanitaire, social et médico-social