

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

mirikizumab

OMVOH 100 mg et 300 mg,

solution à diluer pour perfusion (dosage à 300 mg) ; solution injectable en seringue préremplie ou en stylo préremplie (dosage à 100 mg)

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

- Rectocolite hémorragique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.

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

Place dans la stratégie thérapeutique	OMVOH (mirikizumab) constitue dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère une alternative en 3 ^{ème} ligne de la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab.
Service médical rendu (SMR)	– MODERE dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et aux regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez l'adulte. Compte tenu : – de la qualité méthodologique des deux études pivots (contrôlées, randomisées, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement y compris les besoins impérieux qui affectent la qualité de vie, taille des effectifs), mais

	sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs (majoritaire) et non naïfs de traitement biologique ; – de la démonstration de supériorité du mirikizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet au mieux modérée sur la rémission clinique ; de l'absence de démonstration d'un effet sur le recours à la colectomie et sur la qualité de vie ; – de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNFα chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNFα, et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles ; – et du bon profil de tolérance du mirikizumab, la Commission considère que OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion et OMVOH 100 mg, solution injectable (mirikizumab) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 5 000 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude d'induction LUCENT-1 (AMAN)	9
3.2.2 Etude d'entretien LUCENT-2 (AMBG)	12
3.2.3 Etude d'extension LUCENT-3 : suivi non comparatif des patients issus des études LUCENT-1 et LUCENT-2 (étude en cours)	18
3.2.4 Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau (étude en cours)	20
3.3 Profil de tolérance	22
3.4 Données d'utilisation	23
3.5 Modification du parcours de soins	24
3.6 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	29
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	30
6. Annexe - Définition des critères de jugement dans les études	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	mirikizumab (code ATC : L04AC24) OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 15 mL (20 mg/mL) (CIP : 34009 550 954 3 9) OMVOH 100 mg, solution injectable en seringue préremplie – 2 seringues préremplies en verre de 1 mL (100 mg/mL) (CIP : 34009 302 733 3 3) OMVOH 100 mg, solution injectable en stylo prérempli – 2 stylos préremplis en verre de 1 mL (100 mg/mL) (CIP : 34009 302 733 4 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) (présentations concernées : stylo prérempli 100 mg par voie sous-cutanée et seringue préremplie 100 mg par voie sous-cutanée – codes CIP : 34009 302 733 4 0 et 34009 302 733 3 3) Collectivités (CSP L.5123-2) (présentations concernées : stylo prérempli 100 mg par voie sous-cutanée, seringue préremplie 100 mg par voie sous-cutanée et flacon 300 mg pour perfusion intraveineuse – codes CIP respectivement : 34009 302 733 4 0 ; 34009 302 733 3 3 ; 34009 550 954 3 9)
Laboratoire	LILLY FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « OMVOH est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique. » Périmètre de l'indication concerné par la demande du laboratoire : « Traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère chez les adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNFα et le védolizumab. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/05/2023
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) OMVOH 300 mg – Médicament en réserve hospitalière (RH) OMVOH 100 mg – Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Statuts particuliers – Médicament d'exception.

Posologie dans l'indication évaluée	Dose d'induction : la dose d'induction est de 300 mg en perfusion IV pendant au moins 30 minutes aux semaines 0, 4 et 8. Dose d'entretien : La dose d'entretien est de 200 mg (c'est-à-dire deux seringues préremplies ou deux stylos préremplis) par injection SC toutes les 4 semaines après la fin du traitement d'induction. Les patients doivent être évalués après le traitement d'induction de 12 semaines et, en cas de réponse thérapeutique satisfaisante, passer à la dose d'entretien. Pour les patients qui n'obtiennent pas de bénéfice thérapeutique satisfaisant à la semaine 12 du traitement d'induction, le mirikizumab 300 mg par perfusion intraveineuse peut être poursuivi aux semaines 12, 16 et 20 (traitement d'induction prolongé). Si un bénéfice thérapeutique est obtenu avec le traitement intraveineux supplémentaire, les patients peuvent initier une dose d'entretien sous-cutanée de mirikizumab (200 mg) toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 24. Le mirikizumab doit être arrêté chez les patients qui ne présentent pas de preuves de bénéfice thérapeutique au traitement d'induction prolongé à la semaine 24. Les patients présentant une perte de réponse thérapeutique pendant le traitement d'entretien peuvent recevoir à nouveau 300 mg de mirikizumab par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines, pour un total de 3 doses (ré-induction). Si un bénéfice clinique est obtenu avec ce traitement intraveineux supplémentaire, les patients peuvent reprendre l'administration sous-cutanée de mirikizumab toutes les 4 semaines. L'efficacité et la sécurité d'un traitement de réinduction répété n'ont pas été évaluées. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Immunosuppresseur, inhibiteur d'interleukines-23 (IL-23). Le mirikizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé anti-interleukine-23 (anti-IL-23) qui se lie sélectivement à la sous-unité p19 de la cytokine IL-23 humaine. Premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'interleukine 23 (IL-23) dans le traitement de la RCH.
Information au niveau international	Royaume-Uni : le NICE a rendu un avis favorable à la prise en charge d'OMVOH par le NHS. Le médicament est considéré comme « une option pour traiter la rectocolite ulcéreuse active modérée à sévère chez les adultes lorsque le traitement conventionnel ou biologique ne peut être toléré, ou lorsque la maladie n'a pas suffisamment bien répondu ou a perdu sa réponse au traitement. Le NICE a précisé que le médicament ne peut être utilisé que si le traitement par anti-TNFα n'est pas approprié (« suitable ») ou ne contrôle pas suffisamment la maladie. Le NICE a souligné l'importance des économies potentielles, indiquant que si OMVOH fait partie d'une gamme de traitements appropriés, notamment STELARA et ENTYVIO, les cliniciens devraient choisir « l'option la moins coûteuse » après avoir discuté des avantages et des inconvénients de tous les traitements. Cela doit prendre en compte les coûts d'administration, la posologie, le prix par dose et les accords commerciaux. Allemagne : selon l'IQWiG, « aucun bénéfice supplémentaire prouvé » chez les adultes atteints de RCH préalablement traités. L'IQWiG précise que le laboratoire Lilly n'a pas fourni de données appropriées comparant OMVOH (mirikizumab) à ses comparateurs désignés dans aucun des deux sous-groupes suivants : patients préalablement traités avec un traitement conventionnel et patients préalablement traités avec un médicament biologique. Pour ces deux sous-groupes, le G-BA avait désigné comme comparateurs : STELARA (ustékinumab ; lab. Janssen), ENTYVIO (védolizumab, lab. Takeda), ZEPOSIA (ozanimod, lab. BMS), adalimumab, infliximab et SIMPONI (golimumab ; lab. MSD).

	Pour le deuxième sous-groupe de patients préalablement traités, XELJANZ (tofacitinib ; lab. Pfizer/AbbVie) et JYSELECA (filgotinib, lab. GALAPAGOS) ont également été cités comme option. Autres pays européens : instructions en cours. Etats-Unis d'Amérique : La FDA a validé une AMM pour OMVOH dans le traitement de la RCH le 26/10/2023.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 20 décembre 2023. • Date d'adoption : 10 janvier 2024. • Date d'audition du laboratoire : 31 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (AFA CROHN RCH) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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

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

Épidémiologie

Selon une revue systématique des études évaluant l'incidence et la prévalence mondiales des maladies inflammatoires de l'intestin citée dans l'EPAR d'OMVOH, les taux de prévalence seraient compris entre 2,4 et 505 pour 100 000 personnes en Europe.

En France, sa prévalence serait de l'ordre de 11 pour 100 000 et son incidence de 1 pour 1 500 sujets. La RCH touche préférentiellement l'adulte jeune sans préférence de sexe. En 2017, 166 560 patients étaient en affection de longue durée pour « rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » (ALD 24) avec une incidence de 17 270 patients par an. La RCH représente environ 40 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La prévalence et l'incidence de la RCH peuvent être estimées à respectivement 66 624 patients et 6 908 patients par an. En cas d'échec aux médicaments disponibles, environ 10% des patients atteints de RCH nécessitent une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale (AIA) avec création d'une poche.

2.2 Prise en charge actuelle

Tous les médicaments actuels ont une visée symptomatique, aucun traitement curatif n'étant disponible à l'exception de la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. L'objectif actuel du traitement médical est d'obtenir une **rémission clinique prolongée sans corticoïde et une cicatrisation endoscopique et histologique des lésions**. L'amélioration de la qualité de vie et la prévention des complications doivent être également recherchées.

Le choix du traitement dépend notamment de la sévérité de la maladie et de l'étendue de l'atteinte du côlon.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Selon les consensus STRIDE 2 (2021), ECCO (2022) et GETAID (2023), et le guide ALD et de parcours de soins édité par la HAS, la prise en charge thérapeutique de la RCH est progressive, définie comme ascendante et repose sur différentes lignes de traitement avec l'association des traitements conventionnels topiques ou oraux que sont les 5 aminosalicylés, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine) en 1^{ère} ligne. Avant d'envisager de passer aux biothérapies qui constituent la 2^{ème} ligne, le médecin doit s'assurer que les traitements de 1^{ère} ligne ont été prescrits à dose adéquate notamment pour le 5-ASA et l'azathioprine (2 à 2,5 mg/j) et pour une durée suffisante.

En 2^{ème} ligne du traitement d'une RCH active modérée à sévère, chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré, les anti-TNFα (infliximab, adalimumab et golimumab) sont le traitement de référence. Il peut être observé chez certains patients, une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNFα. En pratique clinique, selon la nature de l'échec, les options sont alors les suivantes : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNFα, ou le recours à un autre anti-TNFα (trois sont disponibles dans le traitement de la RCH). ENTYVIO (védolizumab, anti-intégrine par voie IV et SC) représente une alternative aux anti-TNFα. Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNFα au védolizumab : en cas de manifestations extra-intestinales (manifestations rhumatismales, cutanées et oculaires notamment) compte tenu du mécanisme d'action local du védolizumab ; en cas de colites aiguës graves, l'infliximab étant la biothérapie recommandée (avis d'expert).

En 3^{ème} ligne de traitement, en plus des traitements précédents non encore utilisés, les alternatives sont trois anti-JAK – upadacitinib (RINVOQ), tofacitinib (XELJANZ) et filgotinib (JYSELECA), administrés par voie orale - et un inhibiteur IL-12/23, l'ustékinumab (STELARA, anticorps monoclonal, par voie intraveineuse puis par voie SC).

La place des anti-JAK a été réévaluée par la Commission en novembre 2023. La Commission préconise d'utiliser les anti-JAK en cas de réponse inadéquate, de perte de réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNFα et le védolizumab, et lorsque les alternatives sont moins appropriées. En effet, compte tenu de l'absence de données cliniques robustes établissant la supériorité d'efficacité ou l'équivalence des anti-JAK en comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2^{ème} et de 3^{ème} lignes, et du sur-risque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNFα, identifié lors de la réévaluation du PRAC, le rapport efficacité/effets indésirables des anti-JAK 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 : patients âgés de 65 ans et plus ; 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) ; patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne). La Commission note qu'il n'existe pas de données robustes pour hiérarchiser entre eux les anti-JAK dans le traitement de la RCH. Le choix entre l'upadacitinib, le tofacitinib ou le filgotinib, en concertation avec le patient, peut prendre en compte la qualité de la démonstration en comparaison au placebo : SMR important pour l'upadacitinib (RINVOQ) et le tofacitinib (XELJANZ), modéré pour le filgotinib (JYSELECA), et avec un effet établi sur la qualité de vie jusqu'à 52 semaines pour l'upadacitinib (RINVOQ).

La Commission a considéré que la place de l'ozanimod (ZEPOSIA) dans la stratégie thérapeutique de la RCH chez l'adulte n'a pas été établie.

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

➔ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert en 2ème et en 3ème ligne de traitement. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des intolérances et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de OMVOH (mirikizumab) dans le traitement de la rectocolite-hémorragique (RCH) active modérée à sévère repose sur trois études (programme LUCENT) et une méta-analyse en réseau toujours en cours chez des patients adultes :

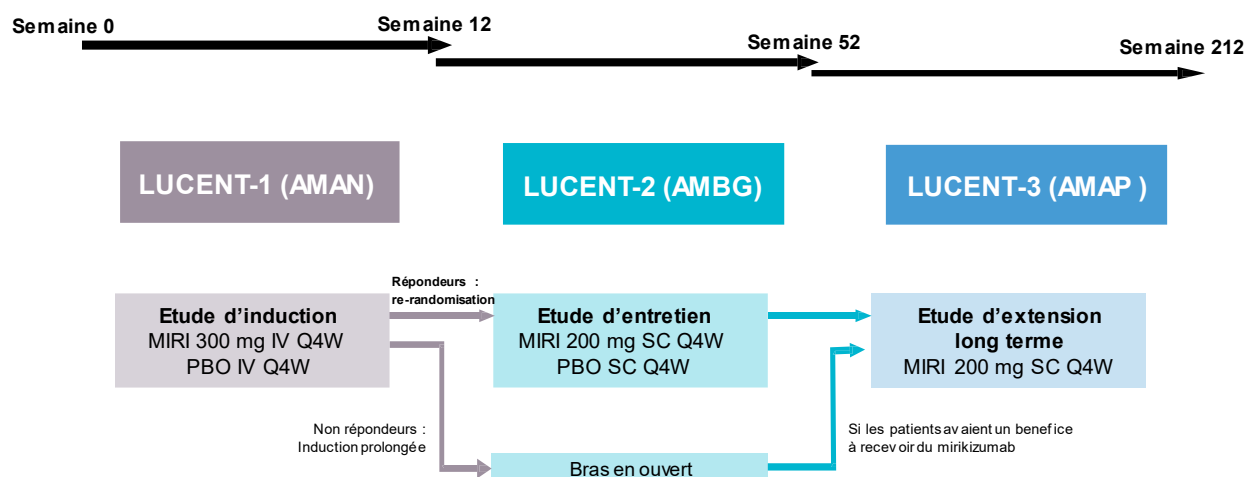
- une étude de phase 3 d'induction (I6T-MC-AMAN ; NTC03518086) de supériorité, comparative versus placebo, randomisée en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 12 semaines, réalisées chez des patients adultes (N = 1 162). A noter qu'une seule étude d'induction est présentée alors que le développement clinique initial prévoyait 2 études selon l'exposition antérieure ou non à une biothérapie.
- une étude de phase 3 d'entretien (I6T-MC-AMBG ; NCT03524092) de supériorité, comparative versus placebo, randomisée en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 40 semaines,

réalisées chez les patients ayant participé à l'étude d'induction LUCENT-1 (N = 1 073 dont 544 randomisés).

Le laboratoire a également fait état des études suivantes :

- une étude de phase 3 d'extension (I6T-MC-AMAP ; NCT03519945), avec un suivi non comparatif, d'une durée de 160 semaines, réalisées chez des patients ayant participé à l'étude d'entretien LUCENT-2 (N = 1 073) et l'étude de phase II (AMAC). Cette étude est toujours en cours.
- une comparaison indirecte (non publiée) réalisée par le laboratoire Lilly dont l'objectif était de comparer l'efficacité du mirikizumab à celle d'autres traitements de la RCH, via une méta-analyse en réseau. Cette étude est toujours en cours.

Figure 1. Plan de développement clinique du mirikizumab dans le traitement de la RCH (programme LUCENT)



IV : intra-veineux. Q4W : une administration toutes les 4 semaines. PBO : placebo. SC : voie sous-cutanée

3.2 Synthèse des données d'efficacité

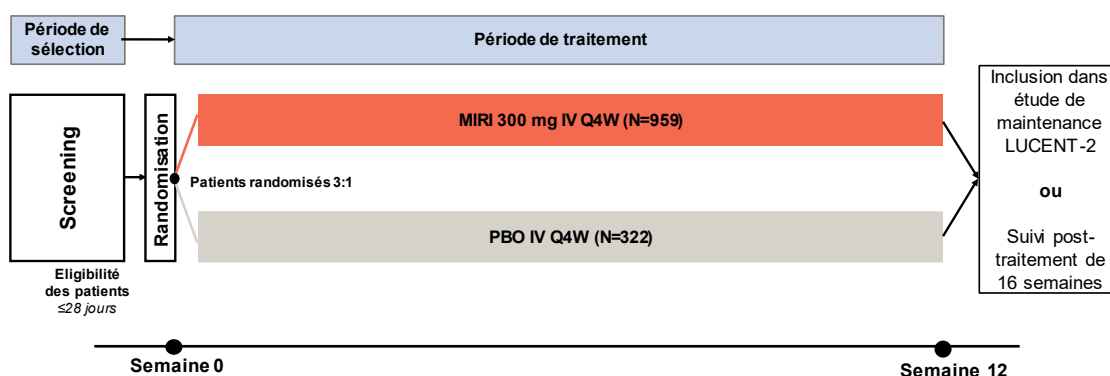
3.2.1 Etude d'induction LUCENT-1 (AMAN)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'induction de phase 3 comparative, randomisée, en double aveugle et groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du mirikizumab par rapport au placebo en termes de rémission clinique à la semaine 12.

L'étude a débuté le 18/06/2018 (1^{er} patient inclus), l'analyse principale a eu lieu le 11/06/2021 et l'étude était terminée le 21/01/2021.

Figure 2. Schéma de l'étude LUCENT-1



Les patients inclus avaient un diagnostic confirmé de rectocolite hémorragique depuis au moins 3 mois et une maladie active modérée à sévère, définie par un score Mayo modifié entre 4 et 9, avec un sous-score endoscopique Mayo ≥ 2 . Les patients étaient en échec (perte de réponse, réponse insuffisante ou intolérance) aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs (6-mercaptopurine, azathioprine) (patients « conventional-failed ») ; **ou à au moins un traitement biologique (antagoniste du TNF α et/ou vedolizumab) ou au tofacitinib** (patients « bio-failed »).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3:1) pour recevoir par voie IV à la semaine 0, 4 et 8 soit 300 mg de mirikizumab, soit un placebo. La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : échec à un traitement biologique (oui / non) ; utilisation de corticostéroïdes à la randomisation (oui / non) ; activité de la maladie à la randomisation (score Mayo modifié [MMS] : [4-6] / [7-9]) et situation géographique (Amérique du Nord / Europe / autre).

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 12 évaluée dans la population ITT modifiée (patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement étudié). La rémission clinique est définie par le score Mayo modifié (MMS) (cf. annexe la définition des critères de jugement).

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (par hiérarchisation, approche graphique) sont les suivants :

- proportion de patients en rémission clinique alternative à la semaine 12 ;
- proportion de patients en réponse clinique à la semaine 12 ;
- proportion de patients en rémission endoscopique à la semaine 12 ;
- proportion de patients en rémission symptomatique à la semaine 4 ;
- proportion de patients en rémission symptomatique à la semaine 12 ;
- **proportion de patients en réponse clinique à la semaine 12 chez ceux ayant échoué à un traitement biologique ;**
- amélioration des besoins impérieux à la semaine 12 par rapport à la randomisation (score de l'échelle d'évaluation numérique relatif aux besoins impérieux : U-NRS)
- proportion de patients ayant une amélioration histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 12.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont exploratoires. Les mêmes critères que précédemment ont été analysés dans le sous-groupe de patients en échec d'un traitement conventionnel (« conventional-failed ») et en échec d'un traitement biologique (« bio-failed »).

Population de l'étude

Sur les 1 281 patients randomisés (population ITT), l'évaluation de l'efficacité porte sur 1 162 patients (population ITTm), 1 093 (94,1% de la population ITTm) terminant l'étude LUCENT-1. Ont été inclus en France 64 patients.

Des déviations au protocole sont rapportées chez près d'un tiers des patients.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 42,5 ans ; 7,8 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus et 1% 75 ans ou plus ; 40,2 % étaient des femmes ; 53,2 % avaient une maladie active sévère avec un score

Mayo modifié allant de 7 à 9. Les patients pouvaient avoir reçu d'autres traitements concomitants (N= 658 ; 56,6%), notamment des aminosalicylés (74,3 %), des immunomodulateurs (24,1 % tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine ou le méthotrexate) et des corticoïdes oraux (39,9 % ; dose quotidienne de prednisone jusqu'à 20 mg ou équivalent) à une dose stable avant et pendant la période d'induction. Les corticoïdes oraux ont été diminués après l'induction.

Dans la population d'évaluation de l'efficacité, 58,8 % des patients étaient naïfs de traitement biologique et naïfs de tofacitinib ; moins de la moitié des patients (41,2 % ; N= 479) étaient en échec à un traitement biologique ou au tofacitinib ; 36,3 % étaient un échec à au moins 1 traitement anti-TNFα antérieur, 18,8 % au védolizumab et 3,4 % au tofacitinib. **La majorité des patients inclus dans l'étude d'induction LUCENT-1 sont donc naïfs d'anti-TNFα.**

Les résultats sont présentés dans la population globale, puis dans le sous-groupe de patients en échec à un traitement par anti-TNFα ou au tofacitinib (sous-groupe « bio-failed »).

Résultats sur le critère de jugement principal

Le mirikizumab a démontré sa supériorité à la semaine 12 sur la rémission clinique en comparaison au placebo : 24,2 % des patients traités par mirikizumab 300 mg IV Q4W (N=210) ont atteint une rémission clinique versus 13,3 % des patients du groupe placebo (N=39), soit **une différence significative de 11,1 % en faveur du mirikizumab 300 mg IV Q4W** ($IC_{99,875\%} = [3,2 ; 19,1]$, $p=0,00006$). Mais la taille d'effet est modeste selon l'EPAR (« relatively small » selon l'EPAR¹).

Dans le sous-groupe de patients « bio-failed » à la semaine 12, 15,2 % des patients traités par mirikizumab 300 mg IV (N=55) ont atteint une rémission clinique versus 8,5 % dans le groupe placebo (N=10), **soit une différence non significative de 6,7 %** ($p = 0,065$; résultat à caractère exploratoire). La taille d'effet apparaît faible dans cette sous-population.

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

Le mirikizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population globale regroupant patients naïfs ou non naïfs de traitement biologique. L'analyse principale a montré à la semaine 12 notamment la supériorité du mirikizumab par rapport au placebo dans la population ITTm :

- en termes de rémission endoscopique : 36,3 % des patients traités par mirikizumab ont atteint une rémission endoscopique versus 21,1 % des patients du groupe placebo (N=62), soit une différence significative de 15,4 % en faveur du mirikizumab ($IC_{99,875\%} [6,3 ; 24,5]$, $p<0,00001$).
- en termes d'amélioration histo-endoscopique de la muqueuse : 27,1 % des patients traités par mirikizumab (N=235) ont eu une amélioration histo-endoscopique de la muqueuse versus 13,9 % des patients du groupe placebo (N=41), soit une différence significative de 13,4 % en faveur du mirikizumab ($IC_{99,875\%} [5,5 ; 21,4]$, $p<0,00001$).
- sur la variation du score relatif aux besoins impérieux (U-NRS) : les patients traités par mirikizumab 300 mg IV ont eu une réduction moyenne du score UNRS de 2,59 points par rapport à la randomisation versus une réduction moyenne de 1,63 points dans le groupe placebo, soit une différence significative de 0,95 point chez les patients traités par mirikizumab ($IC_{99,875\%} [-1,47 ; -0,44]$, $p<0,00001$).
- En termes de réponse clinique, dans l'ensemble de la population ITTm, 63,5 % des patients traités par mirikizumab 300 mg IV Q4W (n=551) atteignaient une réponse clinique, contre 42,2

¹ Cf. page 122/207 of : OMVOH. Mirikizumab. Assessment report. 30 March 2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/197960/2023.

% des patients du groupe placebo (n=124), soit une différence statistiquement significative de 21,4 % en faveur du mirikizumab 300 mg IV Q4W ($p < 0,00001$, IC_{99,875%} = [10,8 ; 32,0]).

- En termes de réponse clinique, chez les patients « bio-failed », 54,6 % des patients traités par mirikizumab 300 mg IV Q4W (n=197) atteignaient une réponse clinique, contre 29,7 % des patients du groupe placebo (n=35), soit une différence statistiquement significative de 25,0 % en faveur du mirikizumab 300 mg IV Q4W ($p < 0,00001$, IC_{99,875%} = [9,0 ; 41,1]).

Les résultats, exploratoires, dans le sous-groupe de patients « bio-failed » sont cohérents avec ceux de la population globale, mais la taille d'effet semble généralement moindre comme pour le critère principal dans ce sous-groupe.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude d'induction LUCENT-1 dans des analyses exploratoires à l'aide de différents questionnaires :

- deux questionnaires de qualité de vie spécifiques des MICI : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) ; Work Productivity and Activity Impairment Ulcerative Colitis (WPAI:UC)
- deux questionnaires de qualité de vie génériques : European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) index ; Short Form-36 (SF-36)

La réponse IBDQ a été définie par une amélioration d'au moins 16 points par rapport au score IBDQ à l'inclusion, et la rémission IBDQ par un score d'au moins 170.

À la semaine 12 de LUCENT-1, 57,5 % des patients du groupe mirikizumab et 39,8 % de ceux du groupe placebo ont obtenu une rémission IBDQ ; 72,7 % des patients du groupe mirikizumab et 55,8 % de ceux du groupe placebo ont obtenu une réponse IBDQ.

Dans LUCENT-2 à la semaine 40, 72,3 % des patients traités par mirikizumab ont obtenu un maintien de la rémission IBDQ contre 43,0 % des patients sous placebo et 79,2 % des patients traités par mirikizumab ont obtenu une réponse IBDQ contre 49,2 % des patients sous placebo.

Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

A noter, parmi les critères secondaires évalués en contrôlant le risque de faux positif, un critère sur l'amélioration et la rémission des besoins impérieux via le score U-NRS (cf. résultats au 3.2.1).

Pour rappel, à la semaine 12 de l'étude d'induction LUCENT-1, les patients du groupe mirikizumab ont eu une réduction supplémentaire moyenne du score U-NRS de 0,95 point par rapport au placebo (IC_{99,875%} = [-1,47 ; -0,44], $p < 0,00001$). Dans le sous-groupe des patients « bio-failed », la différence a été de 1,5 points en faveur du mirikizumab (IC_{99,875%} = [-2,0 ; -1,0], $p < 0,001$).

3.2.2 Etude d'entretien LUCENT-2 (AMBG)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du mirikizumab 200 mg par rapport au placebo après 40 semaines de traitement en termes de rémission clinique chez des patients adultes ayant obtenu une réponse clinique au mirikizumab à la semaine 12 dans l'étude d'induction LUCENT-1. Cette étude a évalué également en ouvert l'efficacité et la tolérance du mirikizumab 300 mg administré en IV toutes les 4 semaines chez les patients nécessitant une induction prolongée ou une ré-induction en cas de perte réponse. L'étude a débuté le 19/10/2018 (1er patient inclus) et s'est terminée le 3/11/2021 ; l'analyse principale a été faite le 6/12/2021. En France, 16 centres ont inclus 58 patients.

L'étude a inclus un total de 1 073 patients adultes (population ITTm) ayant les mêmes caractéristiques à l'inclusion que dans l'étude d'induction LUCENT-1. Parmi eux, 51 % d'entre eux (N=544) avaient obtenu une réponse clinique au mirikizumab à la semaine 12. Ce sont ces patients qui ont été re-randomisés (2:1) pour recevoir par voie SC soit 200 mg de mirikizumab, soit un placebo toutes les 4 semaines pendant 40 semaines (soit 52 semaines à compter du début du traitement d'induction). L'analyse principale de l'efficacité porte dans cette sous-population dans l'étude LUCENT-2. **Parmi ces 544 patients, plus d'un tiers (192 patients) étaient en échec à un traitement biologique ou au tofacitinib (35,3% ; « patients bio-failed »).**

Ont aussi été inclus dans l'étude d'entretien LUCENT-2 : 124 (11 % de l'effectif total) patients répondeurs au placebo ; 405 (38 %) patients non répondeurs (272 ayant reçu le mirikizumab et 133 le placebo dans LUCENT-1). Ces patients n'ont pas été re-randomisés. Les analyses conduites dans ces sous-populations sont uniquement descriptives.

Traitements reçus

L'attribution du traitement dépendait du statut de « répondeur » au placebo ou au mirikizumab dans l'étude d'induction LUCENT-1, et du statut « perte de réponse² » (Lost Of Response : LOR) en cours d'étude d'entretien LUCENT-2.

Les patients « MIRI INDUCTION REPONDEUR » (sous-population pour l'analyse principale) ont été re-randomisés (2:1) pour recevoir par voie SC une fois toutes les 4 semaines pendant 40 semaines, soit mirikizumab 200 mg, soit un placebo. Les facteurs de stratification ont été le statut du patient relatif à l'échec d'un traitement biologique (biologic-failed status : oui /non) ; l'atteinte d'une rémission clinique à la semaine 12 de LUCENT-1 (oui/non) ; l'utilisation de corticostéroïdes à la randomisation (oui/non) et la situation géographique (Amérique du Nord/Europe/autre). Les patients ont poursuivi le traitement attribué à la randomisation jusqu'à la fin de l'étude LUCENT-2, à moins d'une perte de réponse secondaire. En cas de perte de réponse, ils recevaient un traitement de ré-induction, en ouvert, par mirikizumab 300 mg, par voie IV, 1 fois toutes les 4 semaines pendant 3 mois.

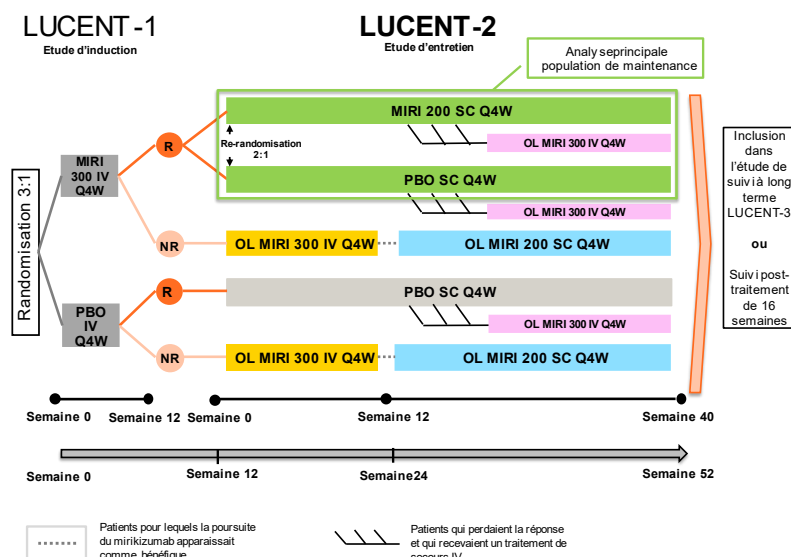
Les patients ayant eu une réponse clinique au placebo (PBO INDUCTION REPONDEUR) ou n'ayant pas obtenu de réponse clinique au mirikizumab ou au placebo (INDUCTION NON REPONDEUR) à la semaine 12 dans l'étude d'induction LUCENT-1 pouvaient être inclus dans les groupes non re-randomisés de l'étude d'entretien LUCENT-2 :

- les patients PBO INDUCTION REPONDEUR ont reçu un placebo par voie SC, 1 fois toutes les 4 semaines pendant 40 semaines jusqu'à la fin de l'étude LUCENT-2, à moins d'une perte de réponse. En cas de perte de réponse, ils recevaient un traitement de ré-induction, en ouvert, par mirikizumab 300 mg, par voie IV, 1 fois toutes les 4 semaines pendant 3 mois.
- les patients INDUCTION NON REPONDEUR ont reçu un traitement d'induction prolongée en ouvert, par mirikizumab 300 mg, par voie IV, 1 fois toutes les 4 semaines pendant 3 mois.

Après 3 mois d'induction prolongée dans l'étude LUCENT-2, les patients ayant une réponse clinique retardée pouvaient ensuite recevoir un traitement d'entretien en ouvert par mirikizumab 200 mg par voie SC, 1 fois toutes les 4 semaines, jusqu'à la fin de l'étude LUCENT-2.

² La perte de réponse est définie comme une augmentation de ≥ 2 points, par rapport à la randomisation de l'étude LUCENT-2, des sous-scores MMS combinés de la fréquence des selles et des saignements rectaux (SF + RB), et d'un score combiné SF + RB ≥ 4 sur 2 visites consécutives, et confirmé par un sous-score endoscopique (SE) de 2 ou 3.

Figure 3. Schéma de l'étude LUCENT-2



PBO : placebo / OL : Open Label (en ouvert) / R : répondeurs / NR : non répondeurs / IV : injection intra-veineuse / SC : injection sous-cutanée / Q4W : toutes les 4 semaines. Les pertes de réponse étaient observées à partir de la semaine 12 et jusqu'à la semaine 28 de l'étude LUCENT-2.

Traitements concomitants

Des immunomodulateurs (azathioprine, 6-MP ou méthotrexate), le 5-ASA, les sulfasalazines et les anti-diarrhéiques étaient autorisés à des doses stables. Les patients inclus dans LUCENT-2 recevant une corticothérapie pour traiter la RCH et obtenant une réponse clinique dans l'étude d'induction LUCENT-1 devaient avoir une réduction progressive des doses selon le schéma d'arrêt dégressif prévu au protocole.

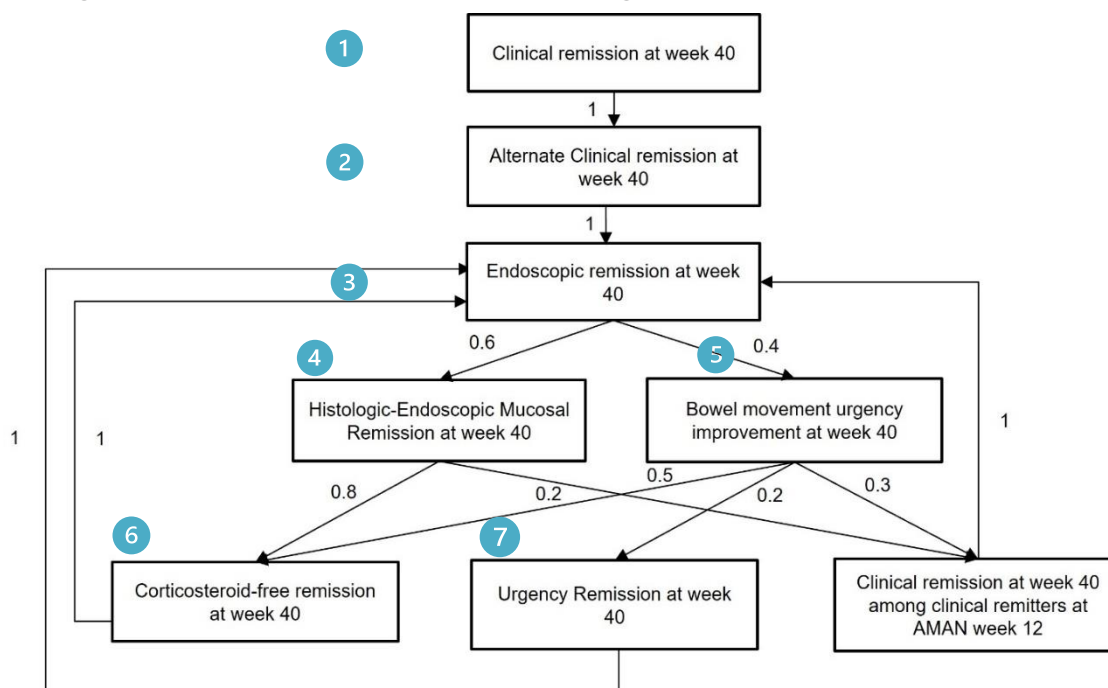
Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 40 parmi les patients ayant eu une réponse clinique au mirikizumab à la semaine 12 dans l'étude d'induction LUCENT-1, évaluée dans la population ITTm.

Les critères de jugement secondaires (avec contrôle du risque alpha - hiérarchisés par approche graphique) sont :

1. Pour les **patients en réponse clinique** au mirikizumab à la semaine 12 de l'étude d'induction LUCENT-1 :
 - proportion de patients atteignant une rémission clinique alternative à la semaine 40 ;
 - proportion de patients en rémission endoscopique à la semaine 40 ;
 - proportion de patients en rémission histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 40 ;
 - amélioration des besoins impérieux à la semaine 40 par rapport à la randomisation (score de l'échelle d'évaluation numérique aux besoins impérieux : U-NRS) ;
 - proportion de patients en rémission clinique sans corticoïdes et sans chirurgie à la semaine 40 ;
 - proportion de patients en rémission des besoins impérieux à la semaine 40.
2. Pour les **patients en rémission clinique** au mirikizumab à la semaine 12 de l'étude d'induction LUCENT-1 :
 - proportion de patients ayant maintenu une rémission clinique à la semaine 40.

Figure 4. Stratégie d'allocation du risque alpha par la méthode graphique (Bretz et al. 2009) dans l'étude LUCENT-2



Les autres critères de jugement, en l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, sont considérés comme exploratoires. Ce sont les mêmes critères de jugement que ceux faisant l'objet d'un contrôle du risque alpha (principal et secondaires hiérarchisés) mais analysés dans le sous-groupe de patients en échec d'un traitement conventionnel (conventional-failed) et d'un traitement biologique (bio-failed).

Population de l'étude

L'analyse principale a été faite chez les 544 patients ayant eu une réponse clinique au mirikizumab 300 mg IV Q4W au cours de la période d'induction (étude LUCENT-1). Ils ont été re-randomisés pour recevoir un placebo SC Q4W (N=179) ou mirikizumab 200 mg SC Q4W (N=365).

Parmi les 179 patients du groupe placebo, 109 (60,9%) ont complété l'étude avec ce traitement, 30 (16,8 %) ont abandonné le traitement de l'étude, et 40 (22,3 %) ont bénéficié d'un traitement de secours par mirikizumab 300 mg IV Q4W pendant 12 semaines à la suite d'une perte de réponse. Parmi les patients du groupe mirikizumab, 324 (88,8 %) ont complété l'étude avec ce traitement, 22 (6,0 %) ont abandonné le traitement de l'étude, et 19 (5,2 %) ont bénéficié d'un traitement de secours par mirikizumab 300 mg IV Q4W pendant 12 semaines à la suite d'une perte de réponse.

La proportion de patients ayant au moins une déviation importante au protocole a été de 17,8 % (65 patients) dans le groupe mirikizumab et de 23,5 % (42 patients) dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients était de $42,7 \pm 13,8$ ans. La majorité d'entre eux sont des hommes (58,5 %). La RCH était diagnostiquée depuis $6,8 \pm 6,6$ ans. Les patients avaient un score Mayo modifié moyen de $6,5 \pm 1,3$ à la randomisation, et plus de la moitié (52,6%) avaient une RCH sévère (score Mayo compris entre 7 et 9).

Seulement 35 % des patients re-randomisés à l'inclusion étaient en échec à un traitement biologique ou au tofacitinib (N=192 ; « bio-failed »).

Plus de la moitié des patients (N=285 ; 52,4 %) ont reçu au moins un traitement concomitant pour la RCH au cours de la phase d'entretien (utilisation similaire entre les deux groupes).

Tableau 1. Traitements concomitants pour la RCH dans l'étude LUCENT-2 à la re-randomisation, MIRI INDUCTION REPONDEUR, ITTm

Statut dans LUCENT-1	MIRI INDUCTION REPONDEUR		
Groupe dans LUCENT-2	Placebo SC Q4W (N = 179)	Mirikizumab SC 200 mg Q4W (N = 365)	Total (N = 544)
Patients avec ≥ 1 traitements concomitants	101 (56,4)	184 (50,4)	285 (52,4)
Corticostéroïdes	75 (41,9)	137 (37,5)	212 (39,0)
Immunomodulateurs	40 (22,3)	75 (20,5)	115 (21,1)

Résultats de l'analyse principale d'efficacité dans l'étude LUCENT-2

L'analyse principale a été réalisée chez les patients répondeurs au mirikizumab à la semaine 12 de l'étude d'induction LUCENT-1 (MIRI INDUCTION REPONDEUR). Les 8 critères de jugement de la séquence hiérarchique ont été analysés dans la population ITTm regroupant les patients bio-failed /not bio-failed (analyse principale), ainsi que dans le sous-groupe des patients « bio-failed » (analyses à visée exploratoire dans ce sous-groupe en l'absence de gestion du risque de faux positifs).

Résultats sur le critère de jugement principal

Le mirikizumab 200 mg SC Q4W (N = 182) a démontré sa supériorité par rapport au placebo (N = 45) sur la **rémission clinique à la semaine 40** : 49,9 % (182/365) versus 25,1 % (45/179), soit une différence **Δ = 23,2 % en faveur du mirikizumab (IC95% = [15,2 ; 31,2] ; p<0,001)**.

Dans le sous-groupe des patients « bio-failed », la rémission clinique a été obtenue chez 46,1 % (59/128) des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC et chez 15,6 % (10/64) de ceux du groupe placebo. A noter que la taille de ces effectifs est faible.

Résultats des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le mirikizumab 200 mg SC Q4W à la semaine 40 a été supérieur au placebo sur tous les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population globale. On relève notamment les résultats en termes de :

- proportion de patients atteignant une **rémission endoscopique** : 58,6 % (214/365) des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC Q4W versus 29,1 % (52/179) de ceux du groupe placebo, **soit une différence de 28,5 % en faveur du mirikizumab (IC95%= [20,2 ; 36,8], p<0,001)**.
- proportion de patients atteignant une **rémission histo-endoscopique de la muqueuse** : 43,3 % (158/365) des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC Q4W versus 21,8 % (39/179) des patients du groupe placebo, **soit une différence de 19,9 % en faveur du mirikizumab 200 mg SC (IC95%= [12,1 ; 27,6], p<0,001)**.
- amélioration des **besoins impérieux (urgence fécale) selon la variation du score UNRS** : différence de réduction du score de 1,06 point en faveur du groupe mirikizumab 200 mg SC Q4W par rapport aux patients du groupe placebo (IC_{95%}= [-1,51 ; -0,61], p<0,001).
- proportion de patients atteignant une **rémission sans corticostéroïdes et sans chirurgie** : 44,9 % (164/365) des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC Q4W versus 21,8 % (39/179) des patients du groupe placebo, **soit une différence de 21,3 % en faveur du mirikizumab 200 mg SC (IC95%= [13,5 ; 29,1], p<0,001)**.

- proportion de **patients maintenant une rémission clinique (semaine 52 en traitement continu depuis l'induction) chez les patients en rémission clinique à la semaine 12** de l'étude d'induction LUCENT-1 : 63,6 % (91/143) des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC Q4W versus 36,9 % (24/65) des patients du groupe placebo, soit une différence de 24,8 % en faveur du mirikizumab 200 mg SC ($IC_{95\%} = [10,4 ; 39,2]$, $p < 0,001$).

Résultats de ces critères chez les patients en échec à un anti-TNF α ou au tofacitinib (« bio-failed ») à la semaine 40. Les résultats dans ce sous-groupe sont cohérents avec ceux obtenus dans l'ensemble de la population ITTm, avec notamment :

- 50,8 % des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC (N=65) et 20,3 % de ceux du groupe placebo (N=13) ont atteint une rémission endoscopique ;
- 35,9 % des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC (N=46) et 14,1 % de ceux du groupe placebo (N=9) ont atteint une rémission histo-endoscopique de la muqueuse ;
- la réduction moyenne du score U-NRS par rapport à la randomisation a été de 3,60 points dans le groupe mirikizumab et de 2,66 points dans le groupe placebo ($\Delta = 0,93$ point, $IC_{95\%} = [-1,75 ; -0,11]$) ;
- 40,6 % des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC (N=52) et 14,1 % de ceux du groupe placebo (N=9) ont atteint une rémission sans corticostéroïdes et sans chirurgie ;
- 66,7 % des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC (N=24) et 11,1 % de ceux du groupe placebo (N=2) ont maintenu la rémission clinique.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence car ils portent sur des effectifs réduits et sont à visée exploratoire.

Autres résultats d'efficacité des études LUCENT-1 et LUCENT-2

→ Hospitalisations et chirurgies liées à la rectocolite hémorragique (RCH)

Au cours des 12 semaines de la phase d'induction (LUCENT-1), la proportion de patients hospitalisés pour RCH a été de 0,3 % (3/868) dans le groupe mirikizumab et de 3,4 % (10/294) dans le groupe placebo. Des interventions chirurgicales liées ont été rapportées chez 0,3 % (3/868) des patients recevant du mirikizumab et 0,7 % (2/294) des patients du groupe placebo. Il n'y a eu aucune hospitalisation et aucune chirurgie liée à la RCH au cours de la phase d'entretien (LUCENT-2) dans le bras mirikizumab.

→ Cohorte induction prolongée chez les patients non répondeurs après l'étude d'induction LUCENT-1. Ces patients ont tous reçu 300 mg de mirikizumab Q4W par voie IV ;

→ Cohorte de patients répondeurs différés après une induction prolongée de 3 mois supplémentaires au mirikizumab de l'étude d'induction LUCENT-1. Ces patients pouvaient recevoir du mirikizumab 200 mg par voie SC Q4W en traitement entretien.

Les résultats dans ces deux cohortes ne sont pas interprétables, tous les patients recevant le mirikizumab.

→ Récupération de l'efficacité après perte de réponse au traitement d'entretien par mirikizumab

Les 19 patients qui ont eu une première perte de réponse (5,2 %) entre les semaines 12 et 28 de LUCENT-2 ont reçu trois doses de réinduction par 300 mg par voie IV toutes les 4 semaines de mirikizumab. Après 12 semaines, 12 patients (63,2 %) ont eu une réponse symptomatique et 7 patients (36,8 %) une rémission symptomatique.

Qualité de vie dans l'étude d'entretien

On note notamment qu'à la semaine 40, 72,3 % des patients du groupe mirikizumab et 43,0 % de ceux sous placebo ont obtenu un maintien de la rémission IBDQ ; 79,2 % des patients du groupe mirikizumab et 49,2 % des patients sous placebo ont obtenu une réponse IBDQ.

Concernant les résultats rapportés par les patients, une diminution de la sévérité des besoins impérieux a été rapportée dès la semaine 2 chez les patients du groupe mirikizumab dans LUCENT-1. Les patients recevant mirikizumab ont une rémission des besoins impérieux plus souvent que ceux du groupe placebo à la semaine 12 dans LUCENT-1 (22,1 % vs 12,3 %), et à la semaine 40 dans LUCENT-2 (42,9 % vs 25 %). Les patients recevant du mirikizumab semblent avoir une amélioration de la fatigue dès la semaine 2 de LUCENT-1 maintenue à la semaine 40 de LUCENT-2. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses (pas de gestion du risque de faux positifs), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.3 Etude d'extension LUCENT-3 : suivi non comparatif des patients issus des études LUCENT-1 et LUCENT-2 (étude en cours)

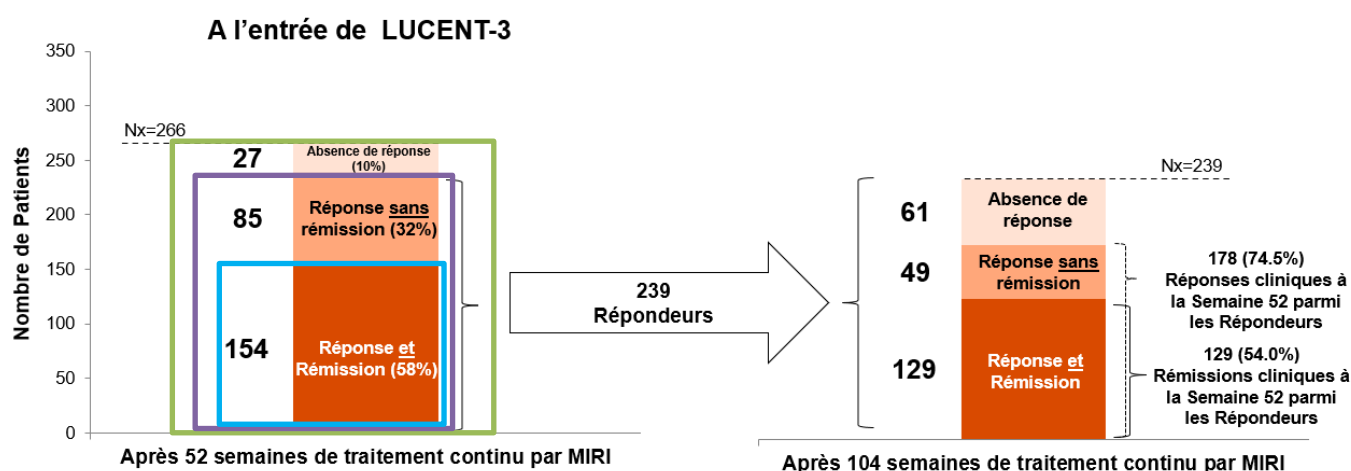
Objectif et schéma de l'étude

Le laboratoire a également présenté les données d'une analyse intermédiaire de l'étude d'extension à long terme LUCENT-3 (database lock : 30 janvier 2023). Il s'agit d'une étude de phase 3 non comparative et ouverte (LUCENT-3 ; AMAP) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance du mirikizumab 200 mg par voie SC toutes les 4 semaines chez les patients issus des études LUCENT-2 après 52 semaines d'exposition au mirikizumab et de l'étude de phase II AMAC. Le suivi prévu est de 160 semaines de traitement. L'étude qui a débuté le 18/07/2018 est toujours en cours. L'analyse intermédiaire a été réalisée uniquement chez les patients de l'étude LUCENT-2 ayant reçu mirikizumab 200 mg par voie SC (phase comparative) et qui ont terminé l'étude. Elle porte sur des données allant jusqu'à 2 ans d'exposition au mirikizumab depuis l'induction.

Population de l'étude

L'analyse intermédiaire prend en compte 239 patients adultes (patients de la cohorte 1).

Figure 5 - Cohorte 1 dans l'étude LUCENT-3



Cohorte completers 1 (N=266)

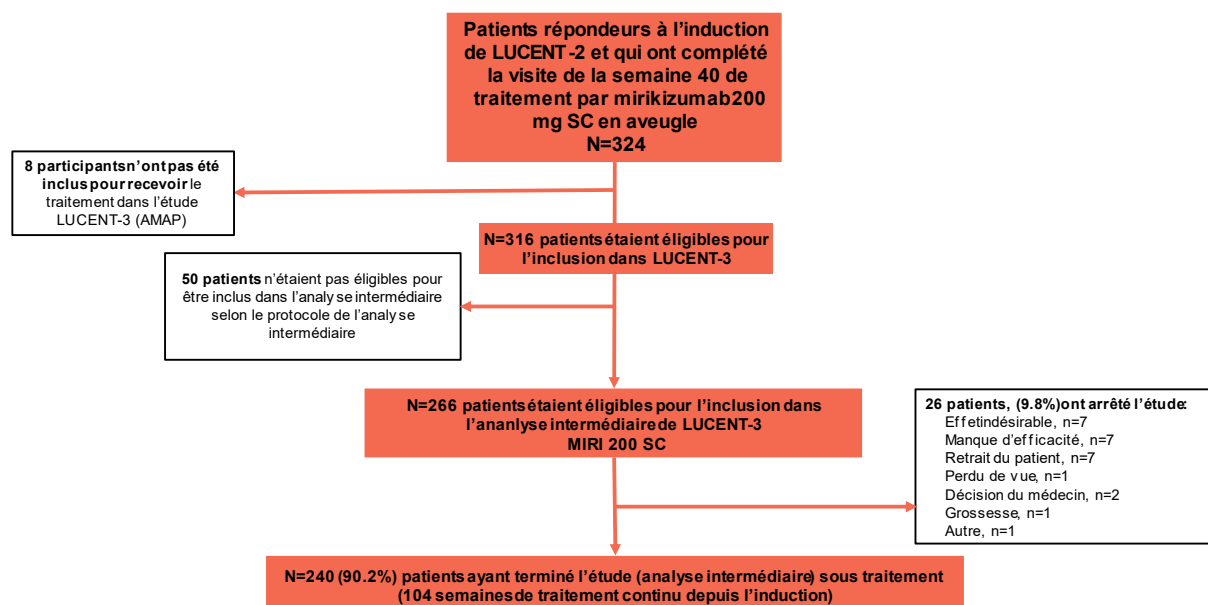
Cohorte responder 1a (N=239) → cohorte sur laquelle sont présentés les résultats d'efficacité de l'analyse intermédiaire

Cohorte remitters 1b (N=154)

Près d'un patient sur trois sont en échec à un traitement par anti-TNFα ou au tofacitinib (bio-failed ; N=73, 30,5%).

Dans la cohorte 1a (LUCENT-2 Week 40 Responders), 117 (49,0%) patients recevaient au moins un traitement concomitant indiqué pour la RCH pendant l'étude LUCENT-3 (corticoïdes pour un tiers et immunomodulateurs pour 22% d'entre eux).

Figure 6. Disposition des patients dans l'étude LUCENT-3



24

Résultats

Les données présentées n'ont pas été prises en compte par l'EMA et ne figurent pas au RCP d'OMVOH.

Parmi les 239 patients (population ITTm), 129 (54 %, IC_{95%} = [47,6 ; 60,2]) ont atteint une rémission clinique (critère principal) après 52 semaines supplémentaires de mirikizumab SC 200 mg Q4W. Dans le sous-groupe des 73 patients « bio-failed », 36 (49,3 %, IC_{95%} = [38,2 ; 60,5]) ont atteint la rémission clinique.

Parmi les critères secondaires, on relève que :

- la rémission sans corticoïdes a été atteinte chez 52,7 % (126/239) des patients, et chez 47,9 % (35/73) des patients bio-failed.
- la rémission endoscopique a été atteinte chez 65,3 % (156/239) des patients, et chez 57,5 % (42/73) des patients bio-failed.
- la rémission histo-endoscopique de la muqueuse a été atteinte par 47,7 % (114/239) des patients et par 46,6 % (34/73) des patients bio-failed.
- la rémission des besoins impérieux a été atteinte par la moitié des patients (120/239) et 41,1% (30/73) des patients bio-failed à la semaine 52 de l'étude LUCENT-3.

Ces données suggèrent que OMVOH (mirikizumab) permet de réduire la fréquence des selles, des saignements rectaux et des besoins impérieux et d'améliorer l'état de la muqueuse à l'endoscopie et à l'histologie jusqu'à 104 semaines de traitement continu. Mais ces données, peu robustes, doivent être interprétées avec prudence, car :

- il n'y a pas de groupe contrôle.
- les résultats sont de nature descriptive, aucun calcul de taille d'échantillon n'ayant été fait. Celle-ci a été déterminée à partir de l'étude de phase II AMAC et de l'étude d'entretien LUCENT-2

(AMBG). Il est prévu qu'environ 800 à 960 patients soient inclus dans ce suivi. Il n'y a pas eu de gestion du risque de faux positif dans le cadre de cette analyse intermédiaire.

- les effectifs sont faibles, en particulier pour la sous-population d'intérêts (faisant l'objet de la demande de prise en charge) de patients en échec à au moins un anti-TNF α .

3.2.4 Comparaison indirecte par méta-analyse en réseau (étude en cours)

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif de cette méta-analyse en réseau (NMA) est d'évaluer le bénéfice clinique relatif du mirikizumab dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique versus des comparateurs actifs. Cet objectif a été justifié par le fait que le mirikizumab n'a été évalué dans cette population que par comparaison à un bras placebo (LUCENT-1, ratio 3:1, 1162 inclus) en induction sur la rémission clinique à S12, puis en entretien chez les répondeurs à S40 (LUCENT-2), sur la réponse (définie par un sous-score de fréquence des selles à 0-1 avec une diminution de ≥ 1 point par rapport à l'état initial sans augmentation, un score de saignement rectal de 0, et un sous-score endoscopique de 0 ou 1). La NMA, réalisée à l'initiative du laboratoire Lilly, est toujours en cours ; aucun résultat n'a été publié.

Méthodologie

La méta-analyse en réseau a débuté par une revue systématique de la littérature (systematic literature review, SLR) en novembre 2018 par Open Health, actualisée « tous les 6 mois », portant sur les essais cliniques randomisés des comparateurs pertinents dans l'indication pour évaluer sa faisabilité, eu égard à la grande hétérogénéité des populations, schémas d'étude et interventions, dans cette indication.

La population cible a été définie par celle des essais LUCENT-1 et -2 : rectocolite hémorragique modérée à sévère (score de Mayo de 4-9) suivant un diagnostic posé dans les 3 mois ou plus, avec réponse insuffisante ou intolérance à un traitement (conventionnel, biologique ou tofacitinib). Au total, 68 essais ont été identifiés (en sus de LUCENT, non publié) dont 28 sur des médicaments approuvés en induction par la FDA/EMA et l'un en 2 phases (PURSUITS SC), secondairement dissociées, et 21 pour des traitements d'entretien.

Les **critères de jugement de l'efficacité** (induction/rémission) sont les taux de rémission ou de réponse clinique ; pour la tolérance, seule l'incidence des événements indésirables graves (EIG) a été analysée sur l'ensemble de la population (en mélangeant patients naïfs et expérimentés en matière de traitements biologiques/JAKi).

Une évaluation qualitative des sources d'hétérogénéité des populations incluses dans les divers essais, recommandée, a été réalisée mais ces documents n'ont pas été fournis. On dispose des conclusions montrant de nombreuses sources d'hétérogénéité, que ce soit dans les critères d'inclusion (la plupart des études ont utilisé des valeurs de 6 à 12 (et non 4 à 9) du score de Mayo pour définir la RCH modérée à sévère), les critères de jugement (moment d'évaluation et définition de la réponse et rémission cliniques), les schémas d'étude (mono ou multicentriques, et la restriction ou non pour les essais d'entretien aux répondeurs à l'induction), le nombre et les caractéristiques des inclus résumées ci-dessous :

Etude de faisabilité	Induction, 30 essais	LUCENT-1	Entretien, 22 essais	LUCENT-2
----------------------	-------------------------	----------	-------------------------	----------

Schéma d'étude

Monocentriques	5	non	6	
Inclusion directe (treat-through)	30	oui	9	
Diminution Mayo score ≥ 3 points et $\geq 30\%$ (réponse)	22	non	10	non
TNF naïfs	18+2 biologic naïve	No biologic/JAKi failure	11	No biologic/JAKi failure
Taille échantillon	20 - 959		31 - 386	
Délai évaluation, semaines	6 - 14	12	30-60*	

Malades inclus

Age moyen, années	34 - 44	42	38 - 43	
Durée moyenne de la maladie avant inclusion, années	4 - 11		4- 11	
Pourcentage de sujets de sexe masculin	49 – 74%		47 – 74%	
Score de Mayo moyen	8-9		8-9	
Essais inclus	27 (90%)		16 (73%)	
Dont naïfs	24 essais 10 interventions		15 essais 10 interventions	
Dont précédemment exposés	14 essais 8 interventions		11 essais 8 interventions	

*décision de limiter l'analyse aux seules études avec durée de traitement de 52-60 semaines.

L'analyse devait utiliser un modèle à effets fixes ou aléatoires, sélectionné selon un critère de déviance (deviance information criterion, DIC) avec estimation Bayésienne (et a priori plus ou moins informatifs comme recommandé par le NICE (Dias 2014)). La version 2.3 du 27/03/2023 rapporte avoir remplacé les modèles à effets fixes par des modèles à effets aléatoires à la demande du laboratoire.

Un total de 22 analyses sont rapportées, différant par la population cible (exposition antérieure à un traitement biologique/JAKi ou non, Asiatiques), l'induction/entretien, le critère de jugement (réponse et rémission cliniques, cicatrisation muqueuse – avec un modèle d'analyse approprié : multinomial avec fonction de lien probit pour la variable en 3 classes, et binomial avec lien logit pour toutes les variables binaires), et la stratégie d'analyse (« best case », méta-régression³).

Résultats des critères d'efficacité

➔ Population naïve de traitement biologique et d'anti-JAK :

- pour la phase d'induction : 24 études ont été prises en compte évaluant 10 médicaments (adalimumab, filgotinib, golimumab, infliximab, mirikizumab, ozanimod, tofacitinib, upadacitinib, ustékinumab et védolizumab), principalement dans des études contrôlées versus placebo. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le mirikizumab et ces comparateurs en termes de réponse et de rémission clinique, et de cicatrisation de la muqueuse.
- pour la phase d'entretien : 15 études ont été prises en compte évaluant 10 médicaments (sur 16 schémas posologiques) : le mirikizumab permettait une amélioration de la réponse

³ En présence d'hétérogénéité élevée, des modèles de méta-régression incluent des covariables au niveau de l'étude et permettent d'évaluer dans quelle mesure les covariables rendent compte de l'hétérogénéité des effets du traitement. La méta-régression a comme inconvénient que la relation entre le résultat et la covariable dans les données au niveau du patient peut différer, et même être de sens opposé, à la relation correspondante dans les résumés au niveau de l'étude

clinique et de la rémission clinique par rapport à l'adalimumab, l'infliximab, le golimumab (50 mg et 100 mg), l'ozanimod, le tofacitinib (5 mg et 10 mg), l'upadacitinib 15 mg et védolizumab (108 mg Q2W, 300 mg Q4W et 300 mg Q8W). Aucune différence en termes de cicatrisation de la muqueuse n'a été observée.

➔ Population biologique/JAKi expérimentée :

- Pour la phase d'induction : 14 études ont été incluses évaluant 8 médicaments. Globalement aucune différence n'a été mise évidence en faveur du mirikizumab en termes de réponse et de rémission clinique (sauf par rapport à l'adalimumab) et de cicatrisation de la muqueuse.
- Pour la phase d'entretien : 11 études ont été incluses évaluant 8 traitements (13 schémas posologiques). Globalement aucune différence n'a été mise évidence en faveur du mirikizumab en termes de réponse et de rémission clinique (sauf par rapport à l'adalimumab) et de cicatrisation de la muqueuse (sauf par rapport à l'ustekinumab 90 mg Q12W).
- Aucune évaluation de la qualité de vie n'est prévue.

Résultats de tolérance

Seuls les arrêts de traitement et l'incidence des effets indésirables graves (EIG) en phase d'induction ont été analysés pour comparer les profils de tolérance et dans la population regroupant les patients traités par biologique/anti-JAK ou naïfs de ces traitements. Dix-neuf études ont été retenues pour l'analyse des arrêts de traitement, 20 pour l'analyse des EIG. Globalement les résultats sur les arrêts de traitement sont peu interprétables. Aucune différence en faveur du mirikizumab sur la fréquence de survenue des EIG n'a été observée.

Au total, l'importante hétérogénéité des études incluses rend l'interprétation des données délicate. Aucune différence en faveur du mirikizumab en termes d'efficacité n'a été établie en comparaison aux traitements biologiques et aux JAKi (filgotinib et tofacitinib et upadacitinib 15 mg). L'absence de mise en évidence d'une différence ne permet cependant pas de conclure à la non-infériorité ou à l'équivalence entre les médicaments.

3.3 Profil de tolérance

Données d'exposition

L'exposition au mirikizumab pour l'analyse du profil de tolérance est décrite dans le tableau suivant :

Set	Induction MIRI vs PBO		Entretien MIRI vs PBO		Set TOUT MIRI RCH
Groupe	PBO	MIRI	PBO	MIRI	MIRI
Population, N	1279		581		1 442
	321	958	192	389	
Durée moyenne d'exposition au traitement, semaines (ET)	11,7 (2,1)	12,1 (1,4)	32,4 (11,6)	38,4 (7,1)	81,5 (62,7)

Par ailleurs, 289 patients ont été inclus dans la population de tolérance de l'analyse intermédiaire à 104 semaines de l'étude d'extension LUCENT-3.

Principaux événements/effets indésirables

Selon le RCP, les **effets indésirables les plus fréquemment rapportés** sont des infections des voies respiratoires supérieures (7,9 %, le plus souvent des rhinopharyngites), des céphalées (3,3 %), des rash (1,1 %) et des réactions au site d'injection (8,7 %, période d'entretien).

Risques particuliers

Le mirikizumab peut augmenter le risque d'infection sévère. Les patients recevant du mirikizumab doivent être surveillés pendant et après le traitement pour détecter tout signe et symptôme de tuberculose active.

Dans les études cliniques, des **réactions d'hypersensibilité** ont été rapportées. Dans l'étude LUCENT-1 (semaines 1 à 12), les **réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion** ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par mirikizumab. Dans l'étude d'entretien LUCENT-2 (semaines 12 à 52), des **réactions au site d'injection** ont été rapportées chez 8,7 % des patients traités par mirikizumab (douleurs, réactions et érythèmes principalement). Ces symptômes ont été non graves, transitoires et d'intensité légère.

Immunogénicité : après 12 mois de traitement, près de 23 % des patients recevant le mirikizumab ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres ont été faibles et testés positifs pour l'activité neutralisante. Des titres d'anticorps plus élevés chez environ 2 % des patients ont été associés à de faibles concentrations sériques de mirikizumab et à une diminution de la réponse clinique. Aucune association n'a été trouvée entre les anticorps anti-mirikizumab et l'hypersensibilité ou les réactions au site d'injection.

Des **cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse** (dont 1 cas répondant aux critères de la loi de Hy) sont survenus dans les essais cliniques. Au cours des 12 premières semaines de traitement (LUCENT-1), une augmentation des ALAT a été rapportée chez 0,4 % des patients traités par mirikizumab, celle des ASAT chez 0,5 % des patients traités par mirikizumab. Ces élévations ont été non graves et d'intensité légère à modérée. Dans le programme de développement clinique dans la RCH (y compris les périodes d'induction et d'entretien contrôlées par placebo et en ouvert), il y a eu des élévations des ALAT [$\geq 3 \times$ la limite supérieure à la normale (LSN) (2,0 %), $\geq 5 \times$ LSN (0,7 %) et $\geq 10 \times$ LSN (0,2 %)] et des ASAT [$\geq 3 \times$ LSN (2,1 %), $\geq 5 \times$ LSN (1,1 %) et $\geq 10 \times$ LSN (0,1 %)] chez les patients recevant du mirikizumab.

Le résumé des risques selon le plan de gestion des risques (PGR) d'OMVOH (mirikizumab) (version 0.4) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Résumé des risques associés au mirikizumab (OMVOH) et des informations manquantes

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Infections grave Atteintes hépatiques graves Tumeurs malignes Événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE)
Informations manquantes	Tolérance du mirikizumab chez la femme enceinte et allaitante

Source : EU Risk Management Plan (Version 0.4) - Summary of Safety Concerns – Module SVIII - Table SVIII.1 p.48

Les risques importants potentiels et les informations manquantes font l'objet de mesures de minimisation des risques et/ou d'activités de pharmacovigilance.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi : les modalités d'administration du mirikizumab (dose d'induction en perfusion IV aux semaines 0, 4 et 8 puis injection SC toutes les 4 semaines en entretien) ne permettent pas d'attendre une plus grande commodité d'emploi pour OMVOH dans le traitement de la RCH en comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents.

Autres impacts importants : du fait de l'absence d'effets démontrés sur les complications tardives de la RCH et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives, le mirikizumab (OMVOH) n'améliore pas le parcours de soins des patients en comparaison aux alternatives.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée (RCH)

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LUCENT-3 Etude d'extension à long terme	Phase 3 non comparative, en ouvert.	Q2 2025

Enfant et adolescent : sans objet.

➔ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie de Crohn		
VIVID-1	Phase 3, multicentrique, double aveugle vs Ustekinumab	Q3 2023
VIVID-2	Phase 3, ouvert, long terme	Q1 2025

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RCH et Maladie de Crohn		
SHINE ON	Phase 3, ouvert versus placebo	2028

4. Discussion

OMVOH (mirikizumab) a l'AMM pour le traitement des adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère, qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique. Le mirikizumab, un anticorps

monoclonal, est le premier antagoniste de l'interleukine-23p19 (IL-23p19)⁴. La dose d'induction est de 300 mg en perfusion IV d'au moins 30 minutes aux semaines 0, 4 et 8 ; la dose d'entretien est de 200 mg (deux seringues préremplies ou deux stylos préremplis) par injection SC toutes les 4 semaines.

L'évaluation clinique du mirikizumab dans la RCH repose principalement sur deux études contrôlées de phase III, randomisées en double-aveugle versus placebo : une étude d'induction de 12 semaines (LUCENT-1 ; AMAN) et une étude d'entretien de 40 semaines (LUCENT-2 ; AMBG). Les patients inclus devaient avoir eu un échec (perte de réponse, une réponse insuffisante ou une intolérance) aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs (6-mercaptopurine, azathioprine) ou à au moins un traitement biologique (antagoniste du TNF α et/ou védolizumab) ou au tofacitinib. Mais parmi la population d'évaluation de l'efficacité, une majorité des patients (57,1 %) étaient naïfs de traitement biologique et naïfs de tofacitinib.

OMVOH (mirikizumab) a démontré sa supériorité en comparaison au placebo dans ces deux études :

- dans l'étude d'induction LUCENT-1 conduite chez 1 162 patients, après 12 semaines de traitement : 24,2 % des patients du groupe mirikizumab 300 mg IV Q4W (N=210) ont atteint une rémission clinique (critère de jugement principal) versus 13,3 % des patients du groupe placebo (N=39), soit une différence significative de 11,1 % en faveur du mirikizumab 300 mg IV Q4W (IC99,875%= [3,2 ; 19,1], p=0,00006). La taille d'effet est au mieux modérée. Dans le sous-groupe de patients en échec à un traitement biologique, la différence entre les deux groupes, de 6,7 % apparaît faible dans cette sous-population. Le mirikizumab a également été supérieur au placebo sur les critères de jugement secondaires analysés avec gestion du risque de faux positifs dans la population globale regroupant patients naïfs ou non naïfs de traitement biologique. Notamment dans la population ITTm, en termes de rémission endoscopique (différence significative de 15,4 % en faveur du mirikizumab (IC99,875% [6,3 ; 24,5], p<0,00001)), d'amélioration histo-endoscopique de la muqueuse (différence significative de 13,4 % en faveur du mirikizumab (IC99,875%= [5,5 ; 21,4], p<0,00001), de variation du score relatif aux besoins impérieux (U-NRS : différence moyenne de 0,95 point chez les patients traités par mirikizumab (IC99,875%= [-1,47 ; -0,44], p<0,00001).
- dans l'étude d'entretien LUCENT-2 conduite chez 544 patients sur les 551 ayant obtenu une réponse clinique avec le mirikizumab dans LUCENT-1 : le mirikizumab 200 mg SC Q4W (N = 182) a démontré sa supériorité par rapport au placebo (N = 45) après 52 semaines de traitement en termes de rémission clinique : 49,9 % (182/365) versus 25,1 % (45/179), soit une différence Δ = 23,2 % en faveur du mirikizumab (IC_{95%} = [15,2 ; 31,2] ; p<0,001). Dans le sous-groupe des patients en échec à un traitement biologique, une rémission clinique a été obtenue chez 46,1 % (59/128) des patients du groupe mirikizumab 200 mg SC et chez 15,6 % (10/64) de ceux du groupe placebo. A noter que ces effectifs sont faibles. Le mirikizumab a également été supérieur au placebo sur tous les critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la population globale, notamment en termes de proportion de patients atteignant une rémission endoscopique, avec une différence de 28,5 % en faveur du mirikizumab (IC95%= [20,2 ; 36,8], p<0,001), de proportion de patients atteignant une rémission histo-endoscopique de la muqueuse, avec une différence de 19,9 % en faveur du mirikizumab 200 mg SC (IC95%= [12,1 ; 27,6], p<0,001), d'amélioration des besoins impérieux (urgence fécale) selon la variation du score UNRS : avec une différence moyenne de réduction du score de 1,06 point en faveur du groupe mirikizumab 200 mg SC Q4W par rapport aux patients du groupe placebo (IC95%= [-1,51 ; -0,61], p<0,001) et de proportion de patients atteignant une rémission sans corticostéroïdes et sans chirurgie : avec une différence moyenne de 21,3 % en faveur du mirikizumab 200 mg SC (IC95%= [13,5 ; 29,1], p<0,001).

⁴ Dans le traitement de la RCH, on dispose d'un autre inhibiteur d'IL-23, l'ustékinumab (STELARA), mais il inhibe à la fois l'IL-12 et l'IL-23.

Les résultats dans le sous-groupe des patients en échec à un traitement biologique (anti-TNFα ou tofacitinib) sont cohérents avec ceux dans l'ensemble de la population ITTm regroupant patients naïfs et non naïfs de traitement biologique. Les résultats, à visée exploratoire, portent sur des effectifs réduits, notamment pour le traitement d'entretien. La taille d'effet apparaît moindre chez ces patients.

Globalement, le profil de tolérance du mirikizumab est bon dans les études disponibles, avec l'absence de signal de sur-risque infectieux ou tumoral. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ont été des infections des voies respiratoires supérieures (7,9 %, le plus souvent des rhinopharyngites), des céphalées (3,3 %), des rashs (1,1 %) et des réactions au site d'injection (8,7 %, période d'entretien). Selon le plan de gestion des risques, il n'y a pas de risques importants identifiés à ce jour. Les risques importants potentiels sont les infections graves, des atteintes hépatiques graves, les tumeurs malignes et les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE). Le profil de tolérance du mirikizumab chez la femme enceinte et allaitante reste à établir.

La portée des résultats du mirikizumab (OMVOH) dans la RCH est limitée par les points suivants :

- l'évaluation du mirikizumab a été faite en comparaison au placebo en 2^{ème} ligne (échec aux seuls traitements conventionnels) et en 3^{ème} ligne de traitement (échec aux traitements conventionnels, anti-TNFα et au védolizumab). La comparaison au placebo est discutable et regrettable pour les patients ayant reçu un traitement prolongé en entretien et naïfs d'anti-TNFα notamment, puisque des comparateurs cliniquement pertinents dans ces deux lignes existent. **La place du mirikizumab (OMVOH) dans la stratégie thérapeutique de la RCH ne peut être précisée par rapport aux alternatives disponibles de 2^{ème} et de 3^{ème} ligne.**
- L'analyse principale de l'efficacité dans ces études cliniques a été faite dans une population de patients en échec à un traitement conventionnel regroupant patients naïfs et non naïfs de tout traitement biologique, notamment d'anti-TNFα. **La taille d'effet en comparaison au placebo apparaît au mieux modérée, sur la rémission clinique, en induction comme en entretien, et elle est moindre dans le sous-groupe des patients en échec à au moins un traitement biologique.**
- L'effet du mirikizumab (OMVOH) sur la qualité de vie et la morbi-mortalité reste à établir.
- Le bon profil de tolérance du mirikizumab versus placebo dans les études disponibles reste à confirmer par des données à plus long terme et portant sur une population élargie de patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OMVOH (mirikizumab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

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 :

OMVOH (mirikizumab) constitue dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère une alternative en 3^{ème} ligne de la stratégie thérapeutique chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.

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

La place de OMVOH (mirikizumab) reste à établir.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu (c'est-à-dire en 3^{ème} ligne) sont ceux cités dans le paragraphe 2. 2 , c'est-à-dire après optimisation du traitement par anti-TNFα:

- ustékinumab (STELARA) ;
- les anti-JAK (RINVOQ, XELJANJ et JYSELECA) en l'absence de facteurs de risque. En effet, les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants : les patients âgés de 65 ans et plus ; les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ; les patients avec des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

NB. Les comparateurs cliniquement pertinents de OMVOH (mirikizumab) dans le périmètre de l'AMM sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Gravité de la maladie : la rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se traduisant par une diarrhée chronique sévère sanglante, évoluant par poussées. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et expose les malades à des complications graves : colites aiguës, dysplasie et cancer du côlon.
- OMVOH (mirikizumab) est un médicament à visée symptomatique de la RCH et à visée préventive des récidives.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du mirikizumab (OMVOH) chez l'adulte dans le traitement de la RCH est moyen, avec notamment un effet en comparaison au placebo au mieux modéré sur la rémission clinique et sur les besoins impérieux, et sachant que la quantité d'effet en comparaison au placebo apparaît plus faible dans la sous-population de patients en échec

à au moins un anti-TNFα. Le profil de tolérance apparaît bon sur la base des données disponibles.

- OMVOH (mirikizumab) est un traitement de 3^{ème} ligne de la RCH, après échec du traitement conventionnel, d'au moins un anti-TNFα et du védolizumab.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité et la prévalence de la RCH, maladie chronique grave et invalidante dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie. La RCH est également responsable d'une altération marquée de la qualité de vie ;
- du besoin médical partiellement couvert y compris en 3^{ème} ligne du traitement de la RCH,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec :
 - une taille d'effet en comparaison au placebo au mieux modérée sur la rémission clinique, et de l'absence de comparaison aux alternatives de 2^{ème} ligne et de 3^{ème} ligne,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins, le parcours de soins et/ou de vie,

OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion, et OMVOH 100 mg, solution injectable (mirikizumab), ne sont pas susceptibles 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 OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion, et OMVOH 100 mg, solution injectable (mirikizumab), est :

- modéré dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab ;
- 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 OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion, et de OMVOH 100 mg, solution injectable (mirikizumab), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;
- défavorable à l'inscription de OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion, et de OMVOH 100 mg, solution injectable (mirikizumab), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

- **Taux de remboursement proposé dans le périmètre retenu pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité méthodologique des deux études pivots (contrôlées, randomisées, double-aveugle, choix pertinents des critères de jugement y compris les besoins impérieux qui affectent la qualité de vie, taille des effectifs), mais sachant que le choix du placebo est regrettable en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, et que l'évaluation de l'efficacité a été faite dans une population hétérogène regroupant patients naïfs (majoritaire) et non naïfs de traitement biologique ;
- de la démonstration de supériorité du mirikizumab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet au mieux modérée sur la rémission clinique ;
- de l'absence de démonstration d'un effet sur le recours à la colectomie et sur la qualité de vie ;
- de l'absence de donnée comparative versus les anti-TNF α chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel et naïfs anti-TNF α , et versus le védolizumab (ENTYVIO), alors que ces comparaisons étaient possibles ;
- et du bon profil de tolérance du mirikizumab,

la Commission considère que OMVOH 300 mg, solution à diluer pour perfusion et OMVOH 100 mg, solution injectable (mirikizumab) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

Définition

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

La population cible de OMVOH (mirikizumab) dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des adultes atteints de RCH active modérée qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF α et au védolizumab (ENTYVIO).

Calcul de la population cible

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

de 4% et celle de l'incidence de 7,3%. En France, la RCH représente environ 40% des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNFα.

Conclusion

La population cible de OMVOH (mirikizumab) dans la RCH active modérée à sévère ayant une réponse inadéquate avec perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel et/ou à un traitement biologique parmi les anti-TNFα et le védolizumab est de moins de 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, et des médicaments biologiques serait moindre, de l'ordre de 5 000 patients. Par ailleurs, une proportion de patients en échec à un anti-TNFα bénéficiera de diverses stratégies, actuellement mises en place en pratique clinique courante, d'optimisation de leurs traitements anti-TNFα : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNFα et certains patients seront orientés vers la chirurgie. D'autres recevront en alternative le védolizumab (ENTYVIO). Les données épidémiologiques ne permettent pas de préciser ces proportions.

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

La population cible est estimée à au maximum 5 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

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

La Commission recommande le statut de médicament d'exception à OMVOH (mirikizumab).

6. Annexe - Définition des critères de jugement dans les études

Définition des principaux critères d'efficacité des études du programme LUCENT

Critères	Etudes	Définition
<i>Critère de jugement principal</i>		
Rémission clinique	LUCENT-1 LUCENT-2 LUCENT-3	Basée sur le MMS (Modified Mayo Score) définie par : – Un sous-score de fréquence des selles = 0 ou 1 avec une baisse ≥ 1 par rapport au score à l'inclusion de la phase d'induction, – Un sous-score de saignement rectal = 0, et – Un sous-score endoscopique = 0 ou 1 (hors friabilité)
<i>Critères de jugement secondaires inclus dans la séquence hiérarchique</i>		
Rémission alternative	LUCENT-1 LUCENT-2	Basée sur le MMS, définie par : – Un sous-score de fréquence des selles = 0 ou 1, et – Un sous-score de saignement rectal = 0, et – Un sous-score endoscopique = 0 ou 1 (hors friabilité)
Réponse clinique	LUCENT-1 LUCENT-3	Basée sur le MMS, définie par : – Une diminution du score MMS (Modified Mayo Score) ≥ 2 points et une diminution $\geq 30\%$ par rapport à l'inclusion, et – Une diminution ≥ 1 point du sous-score de saignement rectal par rapport à l'inclusion et un sous-score de saignement rectal = 0 ou 1.
Rémission endoscopique	LUCENT-1 LUCENT-2 LUCENT-3	Définie par : – Sous-score endoscopique = 0 ou 1 (hors friabilité)
Rémission symptomatique	LUCENT-1 LUCENT-3	Définie par : – Un sous-score de fréquence des selles = 0 ou 1 avec une diminution ≥ 1 par rapport à l'inclusion – Un sous-score de saignement rectal = 0
Rémission sans corticostéroïdes et sans chirurgie	LUCENT-2 LUCENT-3	Définie par : – Rémission clinique à 40 semaines – Rémission symptomatique à 28 semaines (seulement dans LUCENT-2) – Pas d'utilisation de corticostéroïdes sur les 12 dernières semaines
Amélioration histo-endoscopique des muqueuses	LUCENT-1	Définie par l'obtention des deux résultats suivants : – Amélioration histologique, définie à l'aide du système de notation de Geboes qui correspond à une infiltration de neutrophiles dans moins de 5 % des cryptes, aucune destruction de crypte et aucune érosion, ulcération ou tissu de granulation ; et – Rémission endoscopique, définie par ES = 0 ou 1 (hors friabilité).
Rémission histo-endoscopique des muqueuses	LUCENT-2	Définie par l'obtention des deux résultats suivants : – Rémission histologique, définie avec l'aide du système de notation de Geboes avec 0 aux sections 2b, 3, 4 et 5. – La rémission endoscopique, définie par ES = 0 ou 1 (hors friabilité).
Amélioration de la sévérité des besoins impérieux	LUCENT-1 LUCENT-2	Définie par la variation du score de l'échelle d'évaluation numérique relatif aux besoins impérieux (score UNRS) par rapport à la randomisation avec une amélioration de 3 points considérée comme cliniquement pertinente.
Rémission des besoins impérieux	LUCENT-2 LUCENT-3	Définie par un score U-NRS = 0 ou 1
Rémission clinique parmi les patients ayant atteint une rémission clinique à la semaine 12 de l'induction	LUCENT-2	Même définition que la rémission clinique.

OMVOH 100 mg et 300 mg, 31 janvier 2024

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