

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

risankizumab

SKYRIZI 360 mg et 600 mg,

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

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- 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 en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec au traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF.

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte : – après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab) : SKYRIZI est un traitement de 3^{ème} ligne. Compte tenu : des résultats des études du risankizumab versus placebo ; de la démonstration d'une supériorité de l'efficacité clinique du risankizumab par rapport à l'ustékinumab dans l'étude SEQUENCE (étude randomisée, en simple aveugle) ; des données cliniques déjà évaluées par la Commission pour le védolizumab (ENTYVIO) ; de la place actuelle des anti-JAK (upadacitinib) dans le traitement des MICI, la Commission considère que parmi ces trois médicaments, le risankizumab peut être considéré comme le médicament à privilégier. – après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde, mais naïf d'anti-TNF : SKYRIZI (risankizumab) n'a pas de place établie.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles dans le traitement de la maladie de

	Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec au traitement conventionnel et naïfs d'anti-TNF.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la maladie de Crohn.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : – de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de SKYRIZI (risankizumab) dans trois études contrôlées, randomisées versus placebo, réalisées chez des patients majoritairement en échec à au moins un anti-TNF et ayant majoritairement une forme modérée de la maladie de Crohn (MC), – de la quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur la rémission clinique et sur la réponse endoscopique à S12 et S52, et d'un effet démontré sur la fatigue à S12, – de la moindre robustesse de cette démonstration pour le traitement d'entretien ; – des résultats de la comparaison directe entre ustékinumab et risankizumab dans une étude de bonne qualité méthodologique (étude randomisée néanmoins en simple-aveugle, versus l'ustékinumab, un comparateur cliniquement pertinent et prescrit à posologie optimisée), ayant démontré la supériorité du risankizumab, avec une taille d'effet jugée modérée ; – de l'absence d'impact supplémentaire établi avec le risankizumab sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie ; – et du profil de tolérance connu de SKYRIZI (risankizumab) dans la maladie de Crohn, la Commission considère que SKYRIZI 360 mg et 600 mg, solution injectable en cartouche (dosage à 360 mg), solution à diluer pour perfusion (dosage à 600 mg), apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA (ustékinumab) à posologie optimisée (en injection SC toutes les 8 semaines) chez l'adulte en 3^{ème} ligne du traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, c'est-à-dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 16 700 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 05/04/2023)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Profil de tolérance dans les études cliniques	15
3.3.2 Données issues des rapports de pharmacovigilance	15
3.3.3 Plan de gestion des risques (PGR)	15
3.4 Données d'utilisation dans le cadre d'un usage compassionnel en France	16
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22
6. Annexe	23

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 – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT et du laboratoire.
Précisions	Le laboratoire souhaite la réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique et de l'ASMR de SKYRIZI (risankizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte sur la base des résultats finaux de l'étude SEQUENCE.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à une biothérapie. » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
DCI (code ATC)	risankizumab (L04AC18)
Présentations concernées	SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 10 mL (60 mg/mL) (CIP : 34009 550 920 1 8) SKYRIZI 360 mg, solution injectable en cartouche – 1 cartouche de 2,4 mL (150 mg/mL) + 1 injecteur corporel (CIP : 34009 302 625 8 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ABBVIE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/04/2019 (psoriasis) Date des rectificatifs : 21/11/2022 (indication dans la maladie de Crohn - MC) Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne (PRS) – Statut particulier : • Médicament d'exception • accès compassionnel (entre le 13/04/2021 et le 26/10/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	Maladie de Crohn : 600 mg en perfusion IV à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, suivie d'une dose de 360 mg en injection SC à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients sans signes de bénéfice thérapeutique à la semaine 24. (Pour plus de précision, se référer au RCP).
Classe pharmacothérapeutique	Immunosuppresseur, inhibiteur d'interleukine (IL-23).

Mécanisme d'action	Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 ciblant la sous-unité p19 de la cytokine humaine interleukine-23 (IL-23) sans se lier à l'IL-12. En empêchant la liaison de l'IL-23 à son récepteur, il inhibe la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération des cytokines pro-inflammatoires.
Information au niveau international	Aux Etats-Unis, SKYRIZI a une AMM depuis le 16/06/2022 dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère chez l'adulte.
Autres indications de l'AMM	Néant. Pour rappel, SKYRIZI (risankizumab) aux dosages de 75 mg et 150 mg en solution injectable (en seringue préremplie) est indiqué chez l'adulte dans le psoriasis en plaques et dans le rhumatisme psoriasique (Cf RCP) ¹ .
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué SKYRIZI (risankizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et un ASMR V uniquement dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNFα ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements. Chez les autres patients, le SMR est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. La Commission a souhaité être destinataire des résultats complets de l'étude de phase 3 SEQUENCE comparant l'efficacité de l'ustékinumab à celle du risankizumab dans le traitement de la maladie Crohn. Le cas échéant, elle réévaluera SKYRIZI au regard des médicaments disponibles. (Avis du 5/04/2023)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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

La MC est une maladie sévère évoluant par poussées avec des phases de rémission. Lors des poussées, elle se traduit principalement par des douleurs abdominales, des diarrhées avec ou sans

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

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%)². 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)³. 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^{4,5}

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^{ème} ligne de traitement, des anti-TNF α (infliximab et adalimumab, également des immunosuppresseurs) sont réservés aux situations d'échec ou d'intolérance du traitement conventionnel. Chez certains patients, une absence ou insuffisance de réponse initiale, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF α peuvent être observées.

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

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF α ;
- changement pour un second anti-TNF α ;

² 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.

³ Cf. Avis de la Commission de transparence pour REMSINA (infliximab) du 7/10/2020.

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

⁵ 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.

- recours à un autre médicament « biologique » ayant une autre cible que l'anti-TNFα : le védolizumab (anti-intégrine) et l'ustekinumab (anti-IL12/23), préférentiellement utilisé⁶, sont préconisés en 3^{ème} ligne après échec des traitements conventionnels et des anti-TNFα.

L'upadacitinib (RINVOQ), un inhibiteur de janus kinas (anti-JAK), représente aussi une alternative⁷. 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-TNFα, 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^{ème} et 3^{ème} 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 : 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). 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).

Aucun médicament n'a montré qu'il permettait d'éviter le recours à la chirurgie. La chirurgie est une option également dans certains cas ; elle ne guérit pas la maladie (récidives fréquentes).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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

➔ Traitements médicamenteux

En échec du traitement conventionnel (corticoïdes et immunosuppresseurs comme AZA ou 6-MP) : on dispose de deux comparateurs, des anti-TNFα : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires, voie SC) ; infliximab (REMICADE et ses biosimilaires, voie IV). Le védolizumab (ENTYVIO), l'ustekinumab (STELARA) et l'upadacitinib (RINVOQ) ont un SMR insuffisant chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα.

⁶ Feuerstein JD, Ho EY, Schmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, Terdiman JP. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-2508.

⁷ Cf. Avis rendu pour RINVOQ (upadacitinib) dans le traitement de la maladie de Crohn le 29/11/2023.

En échec du traitement conventionnel comprenant un immunosuppresseur (comme AZA ou 6-MP) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF α ou ayant des contre-indications médicales à ces traitements (3^{ème} ligne, indication revendiquée pour la prise en charge par le laboratoire), les alternatives sont les suivantes :

- réintroduction d'un anti-TNF α (infliximab, adalimumab) ;
- utilisation d'un traitement ayant une autre cible que le TNF α :
 - ustékinumab (STELARA voies SC et IV), un inhibiteur d'interleukines anti-IL12 et -23.
 - védolizumab (ENTYVIO voies SC et IV), un inhibiteur sélectif de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ humaine.
 - upadacitinib (RINVOQ voie orale), un anti-JAK.

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

➔ Traitements non-médicamenteux

Chirurgie d'ablation totale ou partielle du tube digestif.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le premier examen de SKYRIZI (risankizumab) [dosage à 360 mg en solution injectable en cartouche et dosage à 600 mg en solution à diluer pour perfusion] dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'adulte a reposé principalement sur les données suivantes :

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

Des données d'utilisation issues d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée par le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID) chez des patients pris en charge dans le cadre de l'accès compassionnel de SKYRIZI étaient aussi disponibles. Du fait

de leur méthodologie, de la taille faible des effectifs et d'une durée limitée du suivi, les résultats sont exploratoires.

Les résultats partiels d'une étude (M20-259 ; « SEQUENCE ») comparant risankizumab et ustékinumab (STELARA) avaient été également présentés. L'objectif était de démontrer la non-infériorité sur la rémission clinique à 24 semaines, puis la supériorité du risankizumab sur la rémission endoscopique à 48 semaines en comparaison à l'ustékinumab, à la posologie d'entretien de 90 mg en injection SC toutes les 8 semaines chez des patients adultes atteints de MC active, modérée à sévère et qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α (100% bio-IR). Seuls les résultats de non-infériorité sur la rémission clinique à 24 semaines de l'étude SEQUENCE étaient disponibles à la date du premier examen.

Les **nouvelles données** fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont, en dehors des données actualisées sur le profil de tolérance du risankizumab, les suivantes :

- les résultats d'efficacité à la semaine 48 de l'étude testant la supériorité d'efficacité du risankizumab en comparaison à l'ustékinumab comme traitement d'entretien (étude M20-259 « SEQUENCE ») ; la phase non comparative de suivi des patients recevant le risankizumab au long terme est toujours en cours ;
- des données d'utilisation actualisée (analyse par le GETAID) jusqu'à 52 semaines issues d'une étude de cohorte non comparative, rétrospective et multicentrique chez des patients pris en charge dans le cadre de l'accès compassionnel de SKYRIZI (risankizumab).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 05/04/2023)

SKYRIZI (risankizumab) a démontré sa supériorité en comparaison au placebo dans deux études d'induction (ADVANCE et MOTIVATE) et une étude d'entretien (FORTIFY), randomisées, menées chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn (MC) active, globalement peu sévères et majoritairement prétraités par anti-TNF. La quantité d'effet en comparaison au placebo pour obtenir une rémission clinique et une réponse endoscopique (et non une rémission endoscopique) est cliniquement pertinente (de l'ordre de 15%) dans les études d'induction et l'étude d'entretien. De plus, la qualité de vie a été significativement améliorée dans les études d'induction avec notamment une réduction de la fatigue démontrée après 12 semaines de traitement. La tolérance a été similaire entre les groupes risankizumab et placebo. Il n'a pas été observé de sur-risque infectieux (infections opportunistes et tuberculose notamment) ou néoplasique. La Commission avait cependant indiqué que la portée des résultats devait être interprétée en tenant compte des éléments suivants :

- dans les études d'induction, la taille d'effet varie selon que les patients étaient en échec aux seuls traitements conventionnels ou également à au moins un autre traitement biologique (anti-TNF notamment (taille d'effet moindre dans MOTIVATE que dans ADVANCE). Or l'étude d'entretien a inclus des patients naïfs et non naïfs de traitement biologique (essentiellement anti-TNF), cette dernière sous-population étant néanmoins majoritaire. La démonstration de supériorité en comparaison au placebo sur les critères secondaires d'intérêt est moins solide dans l'étude d'entretien que dans les études d'induction (interruption de la séquence hiérarchique). Au total, les résultats d'efficacité en traitement d'entretien sont moins robustes qu'en induction.
- la demande de restriction du remboursement par rapport au libellé d'indication AMM aux seuls patients en échec du traitement conventionnel et des anti-TNF est cohérente : les anti-TNF sont le traitement de référence en 2^{ème} ligne et SKYRIZI (risankizumab) ne s'est pas comparé aux anti-TNF. Le risankizumab se positionne au même niveau dans la stratégie thérapeutique que

l'ustékinumab (STELARA) et le védolizumab (ENTYVIO). **Les résultats de l'étude le comparant à l'ustékinumab ne sont pas complets, l'étude se poursuivant. La place du risankizumab ne peut donc être précisée par rapport aux autres traitements de 3^{ème} ligne, notamment l'ustékinumab.** La Commission a souhaité être tenue informée des résultats de l'étude SEQUENCE.

- l'évaluation du risankizumab (RZB) a concerné un nombre limité de patients et le recul est faible. Bien qu'il y ait eu moins d'infections graves dans les bras risankizumab (RZB) que sous placebo après 52 semaines, aucun cas d'événement indésirable cardiaque majeur (Major Adverse Cardiovascular Event ou MACE) et de tumeur observés, les données disponibles manquent de puissance pour la mise en évidence d'effets indésirables rares mais graves.

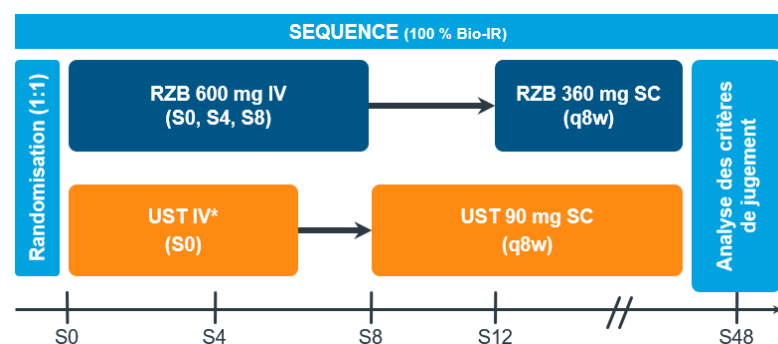
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude risankizumab versus ustékinumab SEQUENCE (M20-259)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, en traitement d'induction la non-infériorité en termes de rémission clinique, et en traitement d'entretien la supériorité en termes de rémission endoscopique à 48 semaines de traitement du risankizumab par rapport à l'ustékinumab chez des patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, en échec à au moins un anti-TNF.

Figure 1 : Schéma de l'étude SEQUENCE (phase comparative et randomisée)



Légende : RZB= risankizumab ; UST = ustékinumab ; q8w = toutes les 8 semaines

La phase I⁸ comprend une période de sélection de 35 jours, une période de traitement de 48 semaines et une période de suivi de 140 jours pour les patients ne participant pas à la Phase II. La phase II de l'étude correspond à une phase d'extension en ouvert à long terme d'une durée de 220 semaines pour les patients ayant reçu du risankizumab dans la phase 1. Elle comprend une période de 4 semaines entre la semaine 48 et la semaine 52 et une période de 216 semaines de participation à l'étude, ou jusqu'à l'arrêt de l'étude.

⁸ La phase I de l'étude SEQUENCE a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du risankizumab à celles de l'ustékinumab chez des patients adultes atteints de MC active, modérée à sévère en échec à au moins un anti-TNFα. La phase II vise à évaluer le profil de tolérance à long-terme du seul risankizumab chez les patients l'ayant reçu au cours de la phase I et ayant terminé la phase I.

Traitements reçus

Un total de 527 patients recrutés dans 123 centres dont 15 en France a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) dans l'un des deux groupes suivants :

- groupe risankizumab à la posologie de : 600 mg par voie IV à S0, S4 et S8, puis 360 mg par voie SC toutes les 8 semaines à partir de la semaine 12,
- groupe l'ustékinumab à la posologie de : 260 mg, 390, ou 520 mg (dosage dépendant du poids) par voie IV à S0, puis 90 mg par voie SC **toutes les 8 semaines**⁹ à partir de la semaine 8.

Les patients pouvaient aussi recevoir les traitements concomitants suivants : aminosalicylées, corticoïdes, immunosuppresseurs (AZA, 6-MP, MTX) et/ou des antibiotiques en relation avec la maladie de Crohn.

Population de l'étude

L'étude, débutée le 30/09/2020 (1^{er} patient inclus), prévoyait d'inclure des patients adultes atteints de MC active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF α .

Critère de jugements

Deux critères de jugement principaux ont été définies :

- pour la phase d'induction : la **rémission clinique selon le score CDAI à la semaine 24 (S24)**, définie par un score < 150 d'une rémission. Un test de non-infériorité a été effectué avec une marge de non-infériorité fixée à 10%, supposant 45% dans le bras risankizumab et 29% dans le bras ustékinumab ;
- pour la phase d'entretien : la **rémission endoscopique selon le score SES-CD¹⁰ (relecture centralisée) à S48**, définie par un score SES-CD ≤ 4 ET une réduction ≥ 2 points par rapport à la valeur de référence à l'inclusion ET aucun sous-score > 1. Un test de supériorité a été réalisé (27% attendus versus 11%). La définition de la rémission endoscopique a été modifiée à deux reprises (amendement 1 et 5 du protocole alors que 281 patients étaient déjà inclus) pour « Mise à jour des hypothèses statistiques pour la détermination de la taille de l'échantillon ».

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

Parmi les critères secondaires, ceux non exploratoires car analysés avec une procédure prévue au protocole de gestion du risque alpha (selon une procédure séquentielle hiérarchisée) sont : **rémission clinique (CDAI) à la S48** (supériorité testée) ; réponse endoscopique (SES-CD) à S48 (supériorité testée) ; réponse endoscopique (SES-CD) à S24 (supériorité testée) ; **rémission endoscopique**

⁹ Le RCP de STELARA (ustékinumab) précise que « les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines ... Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique. » Le schéma posologique retenu pour l'ustékinumab en traitement d'entretien de 90 mg par voie SC toutes les 8 semaines correspond donc à une adaptation posologique de l'ustékinumab recommandé pour les patients en échappement au schéma posologique de 90 mg par voie SC toutes les 12 semaines.

¹⁰ Le score SES-CD est un score simplifié déterminé selon la taille et l'étendue des ulcérations, l'étendue des lésions et le nombre et le type de sténoses.

(SES-CD) sans corticoïdes à S48 (supériorité testée) ; rémission clinique (CDAI) sans corticoïdes à S48 (supériorité testée).

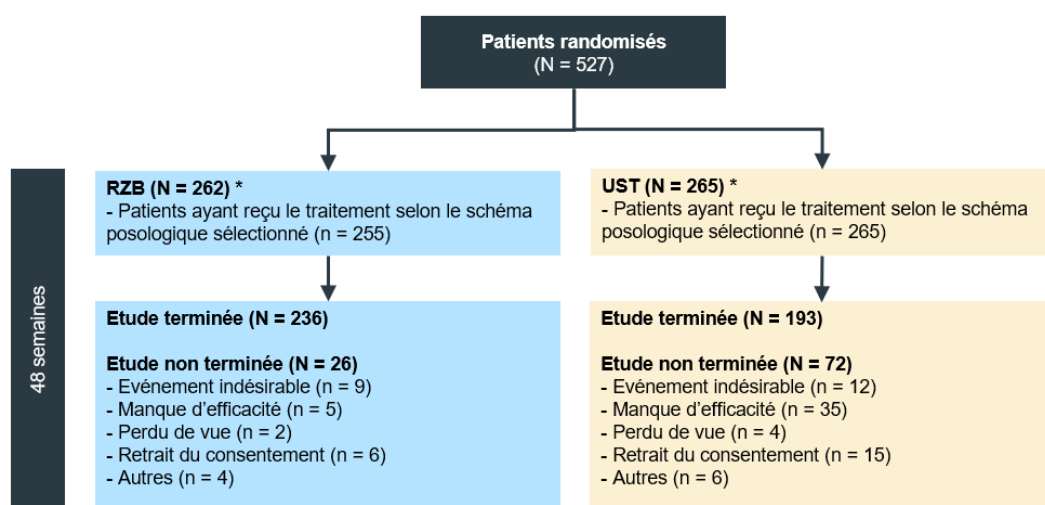
Tous les autres critères analysés dont ceux de qualité de vie (variation du score IBDQ ; variation du score SF-36) sont exploratoires (à S24 et à S48) en l'absence de gestion du risque alpha global (risque de faux positifs non pris en compte).

RESULTATS

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

La population sur laquelle a été réalisée l'analyse de non-infériorité sur la rémission clinique en traitement d'induction a inclus environ 50% de la population ITTm d'analyse des résultats d'efficacité en traitement d'entretien.

Figure 2 : Répartition des patients dans l'étude SEQUENCE à S48



Légende : RZB = risankizumab ; UST = ustékinumab ; N = 262 * : Correspond à la population de tolérance
Source : d'après le tableau 14.1__3.2 du CSR de l'étude SEQUENCE

À l'inclusion, en moyenne, les patients étaient âgés de 38,0 ans ($\pm$ 13,5). Ils avaient un score CDAI médian de 306 (154,0 ; 485,8) dans le groupe risankizumab (RZB) et 307,80 (118,0 ; 483,0) dans le groupe ustékinumab (UST) – ce qui correspond à une maladie de Crohn d'activité modérée – et un score SES-CD médian de 12,0 (4 ; 41) dans le bras risankizumab et 12,0 (4 ; 41) dans le bras ustékinumab – ce qui correspond à une inflammation modérée de la muqueuse intestinale.

Tous les patients étaient en échec à au moins un anti-TNF α , mais une minorité avait reçu à l'inclusion plus d'un anti-TNF (de l'ordre de 23% dans chaque groupe : 59 dans le groupe RZB et 61 dans le groupe UST).

La fréquence moyenne quotidienne des selles (SF) était de 5,54 ($\pm$ 2,71) dans le groupe RZB et 5,63 ($\pm$ 2,54) dans le groupe UST ; le score moyen de douleur abdominale quotidienne était de 1,93 ($\pm$ 0,52) dans le groupe RZB et 1,91 ($\pm$ 0,58) dans le groupe UST.

Traitements concomitants à l'inclusion : 13,3% des patients du groupe RZB et 17,7% de ceux du groupe UST étaient traités par immunosuppresseur ; 22,7% des patients du groupe RZB et 26,8% de ceux du groupe UST recevaient des corticoïdes.

Au cours de la partie I de l'étude, une proportion plus élevée de sujets a terminé l'étude dans le groupe risankizumab (90 %) que dans le groupe ustékinumab (73 %). Une proportion plus élevée de sujets du

groupe ustékinumab a arrêté prématurément le traitement en raison d'un manque d'efficacité (13 %) par rapport au groupe risankizumab (2 %).

Résultats du premier critère de jugement principal (rémission clinique en phase d’induction) à S24

A S24, le pourcentage de rémission clinique (CDAI) a été de 58,6% (IC95% [50,1 ; 67,1]) dans le groupe RZB (N = 128) et de 39,5% (IC95% : [31,3 ; 47,7]) dans le groupe UST (N = 137), soit une différence ajustée entre les deux groupes de 18,4% (IC_{95%} [6,6 ; 30,3]). La borne inférieure de l’IC95% bilatéral de 6,6 étant supérieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de -10%, la non-infériorité du risankizumab par rapport à l’ustékinumab est démontrée sur ce critère. Une analyse de sensibilité dans la population per protocole a confirmé ces résultats avec une différence ajustée de 17,3% entre les deux bras (IC_{95%} [4,2 ; 30,3]). Ces résultats ont été confirmés indépendamment de la méthode d’imputation des données manquantes utilisée (NRI, MI ou AO).

Résultats du second critère de jugement principal (rémission endoscopique en phase d’entretien) à S48

A S48, la rémission endoscopique (SES-CD) a été observée dans 31,8% des cas dans le groupe RZB (N = 255) et 16,2% (N = 265) dans le groupe UST, soit une différence ajustée significative entre les deux groupes de 15,6% (IC95% [8,4 ; 22,9] ; p < 0,0001) en faveur du risankizumab.

Ces résultats ont été confirmés indépendamment de la méthode d’imputation des données manquantes utilisée (NRI, MI ou AO). Par ailleurs, les analyses en sous-groupes prévues au protocole mais exploratoires suggèrent une supériorité du risankizumab par rapport à l’ustékinumab, indépendamment de l’utilisation concomitante de corticoïdes à l’inclusion (oui/non) et indépendamment du nombre d’anti-TNF reçu (un ou plus d’un).

Tableau 1 : Résultats sur la rémission endoscopique (SES-CD) à S48 dans divers sous-groupes (prévues au protocole, mais exploratoires) de l’étude SEQUENCE

	RZB (N = 255)	UST (N = 265)
Rémission endoscopique à S48 (population ITT1) – ≤ 1 traitement anti-TNFα antérieur		
Nombre de patients, n (%)	196 (76,9)	204 (77,0)
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	33,7 [27,1 ; 40,3]	15,2 [10,3 ; 20,1]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	18,5 [10,2 ; 26,7]	
Rémission endoscopique à S48 (population ITT1) – >1 traitement anti-TNFα antérieur		
Nombre de patients, n (%)	59 (23,1)	61 (23,0)
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	25,4 [14,3 ; 36,5]	19,7 [9,7 ; 29,6]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	5,8 [- 9,2 ; 20,7]	
Rémission endoscopique à S48 (population ITT1) – utilisation concomitante de corticoïdes à l'inclusion		
Nombre de patients, n (%)	58 (22,7)	71 (26,8)
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	34,5 [22,3 ; 46,7]	15,5 [7,1 ; 23,9]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	19,0 [4,1 ; 33,8]	
Rémission endoscopique à S48 (population ITT1) – non-utilisation concomitante de corticoïdes à l'inclusion		
Nombre de patients, n (%)	197 (77,3)	194 (73,2)

	RZB (N = 255)	UST (N = 265)
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	31,0 [24,5 ; 37,4]	16,5 [11,3 ; 21,7]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	14,5 [6,2 ; 22,8]	

Légende : RZB = risankizumab ; UST = ustékinumab
Source : tableau 14.2__2.3 du CSR de l'étude SEQUENCE

Résultats sur les critères secondaires avec gestion du risque alpha à S48

La supériorité du risankizumab versus ustékinumab a été démontrée sur l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité pour les critères secondaires hiérarchisés dans l'étude SEQUENCE

	RZB (N = 255)	UST (N = 265)
Rémission clinique (CDAI) à la semaine 48 (population ITT1)		
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	60,8 [54,8 ; 66,8]	40,8 [34,8 ; 46,7]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	19,7 [11,3 ; 28,1]	
p-value	< 0,0001 *	
Réponse endoscopique (SES-CD) à la semaine 48 (population ITT1)		
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	45,1 [39,0 ; 51,2]	21,9 [16,9 ; 26,9]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	23,3 [15,4 ; 31,2]	
p-value	< 0,0001 *	
Réponse endoscopique (SES-CD) à la semaine 24 (population ITT1)		
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	45,2 [39,1 ; 51,3]	26,4 [21,1 ; 31,7]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	18,9 [10,9 ; 26,9]	
p-value	< 0,0001 *	
Rémission endoscopique (SES-CD) sans corticoïdes à la semaine 48 (population ITT1)		
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	31,4 [25,7 ; 37,1]	15,5 [11,1 ; 19,8]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	15,9 [8,8 ; 23,1]	
p-value	< 0,0001 *	
Rémission clinique (CDAI) sans corticoïdes à la semaine 48 (population ITT1)		
Pourcentage de répondeurs, (%) [IC95%]	60,8 [54,8 ; 66,8]	40,4 [34,5 ; 46,3]
Différence ajustée versus ustékinumab, (%) [IC95%]	20,1 [11,7 ; 28,4]	
p-value	< 0,0001 *	

*Statistiquement significatif (α de 5%)
Légende : RZB = risankizumab ; UST = ustékinumab
Source : d'après les tableaux 14.2__1.1 du CSR de l'étude SEQUENCE

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SEQUENCE dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire spécifique IBDQ et du questionnaire SF-36. Pour le questionnaire spécifique IBDQ, la différence ajustée est de 12,22 (IC95% : [6,63 ; 17,81]) à S24 et de 14,11 (IC95% : [8,18 ; 20,05]) à S48 selon le CSR de l'étude SEQUENCE. Néanmoins, compte tenu du caractère

exploratoire des analyses, aucune conclusion formelle sur la qualité de vie ne peut être tirée de ces résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Profil de tolérance dans les études cliniques

Le profil de tolérance du risankizumab n'est pas modifié depuis le précédent avis. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures (allant de 13,0 % dans les études menées dans le psoriasis à 15,6 % dans celles menées dans la maladie de Crohn).

Dans l'étude SEQUENCE, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 85,1% dans le groupe risankizumab et 82,6% dans le groupe ustékinumab toutes les 8 semaines. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe risankizumab ont été l'infection COVID-19, les céphalées et l'aggravation de la maladie. La majorité des EI dans le groupe risankizumab a été d'intensité légère à modérée et en proportion inférieure à celle observée dans le groupe ustékinumab, à l'exception des EI reliés au traitement. La fréquence des EIG a été supérieure dans le groupe ustékinumab par rapport au groupe risankizumab.

Au cours des 48 semaines de traitement, la proportion de patients interrompant leur traitement du fait d'EI a été de 4,9% dans le bras ustékinumab et de 3,8% dans le bras risankizumab. Aucun décès n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement.

3.3.2 Données issues des rapports de pharmacovigilance

Depuis sa première commercialisation, l'exposition cumulative post-commercialisation à SKYRIZI est estimée à 415 408 patients-années. Dans le cadre du PGR, le suivi de tolérance a principalement porté sur les risques susceptibles d'être liés au risankizumab, notamment le risque de MACE, les infections graves, les tumeurs malignes et les réactions d'hypersensibilité graves. Le laboratoire indique que globalement, aucune nouvelle alerte particulière concernant ces risques n'a été identifiée jusqu'au 25/03/2023.

3.3.3 Plan de gestion des risques (PGR)

SKYRIZI (risankizumab) fait l'objet d'un PGR qui a été mis à jour en mai 2021 (version 4.5) et qui a été évalué par la Commission lors de la précédente évaluation :

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

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

3.4 Données d'utilisation dans le cadre d'un usage compassionnel en France

Des données d'utilisation ont été recueillies et décrites dans l'avis précédent dans le cadre de l'accès compassionnel mis en place en France depuis avril 2021. Du 13 avril 2021 au 26 octobre 2022, SKYRIZI (risankizumab) a été prescrit dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel pour le traitement de la « maladie de Crohn active modérée à sévère chez des patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à tous les traitements biologiques commercialement disponibles. Le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID) a réalisé une étude de cohorte rétrospective multicentrique des patients pris en charge.

Les patients avaient une MC active et réfractaire (définie par un score IHB ≥ 4 et/ou au moins un signe objectif d'inflammation (CRP ≥ 5 mg/L et/ou calprotectine fécale ≥ 250 μ g/g et/ou preuve radiologique et/ou endoscopique d'activité de la maladie). Le risankizumab a été administré par voie IV ou SC à la dose de 600 mg aux semaines 0, 4 et 8 pour induire une rémission. Un total de 100 patients a été inclus par 22 centres GETAID. Parmi eux, 6 ont arrêté le traitement avant la semaine 12 en raison d'un manque d'efficacité. **Le profil des patients issus de cette cohorte est plus sévère que celui des patients inclus dans les études d'induction ADVANCE et MOTIVATE.** Il s'agit d'adultes âgés de 36,9 ans (30,2 ; 48,5) en médiane, avec une majorité de femmes (54%). Ces patients avaient un diagnostic de MC établi depuis 14,8 ans (9,4 ; 21,7) en médiane ; un score IHB médian de 8 (5 ; 11) et une concentration médiane en CRP et en calprotectine fécale de 8 mg/L (3 ; 30) et 877 μ g/g (178 ; 1992), respectivement. A l'instauration du traitement par risankizumab, 61% des patients avaient eu une résection intestinale antérieure et quatre une stomie de dérivation. Une MC périanale active a été signalée chez 25 (25%) d'entre eux, des manifestations extra-intestinales (MIE) chez 37 (37%) d'entre eux. **Un total de 92%, 100% et 94% des patients avaient reçu un traitement par immunosuppresseur, anti-TNF α et védolizumab, respectivement ; 98% d'entre eux avaient reçu de l'ustékinumab. Tous avaient été exposés à au moins trois traitements biologiques, répondant ainsi aux conditions d'inclusion à l'accès compassionnel. La non-réponse primaire était le principal motif d'échec (55%) au traitement antérieur par ustékinumab.** Certains patients (11%) ont reçu concomitamment un immunosuppresseur et 48% recevaient des corticoïdes. Quatre patients ont été exclus de l'analyse ayant une stomie à la date de l'évaluation.

Précédemment, on disposait de données après un suivi médian de 12 semaines.

Des données avec un suivi médian de 13,7 mois sont désormais disponibles.

Les données d'efficacité observées sont les suivantes :

- un total de 174 patients atteints de MC active et ayant reçu au moins une dose de risankizumab ont été inclus dans 22 centres GETAID. Parmi les données rapportées, on note qu'une rémission clinique sans corticoïde a été rapportée chez 65 patients (65/137 ; 47,5%) à S26 et chez 53 patients (53/113 ; 46,9%) à S52. En tenant compte de la fréquence des selles et de la douleur abdominale, la rémission clinique sans corticoïde a été rapportée chez 56 patients (56/125 ; 44,9%) à S26 et chez 52 patients (52/112 ; 46,4%) à S52. Parmi les 66 patients avec un traitement concomitant par corticoïdes, 58 patients (87,9%) ont arrêté les corticoïdes à S52. Après un suivi médian de 13,7 mois, 22 patients (22/174 ; 12,6%) ont eu recours à la chirurgie et 36 patients (36/174 ; 20,9%) ont été hospitalisés en rapport avec la maladie de Crohn.
- après un suivi médian de 13,7 mois (10,0 ; 18,1) :
 - 45 patients (45/174 ; 25,8%) ont interrompu le traitement par risankizumab. Il y avait 79,3% de patients encore traités à la semaine 52. La perte de réponse (42% des patients), l'absence de réponse initiale au risankizumab (37,2% des patients) et l'intolérance au risankizumab (13,2% des patients) ont été les principales raisons de l'arrêt de traitement par risankizumab.

- 22 patients (22/174 ; 12,6%) ont eu recours à la chirurgie ;
- 36 patients (36/174 ; 20,9%) ont été hospitalisés en raison de la maladie de Crohn.

Les données relatives au profil de tolérance du risankizumab sont les suivantes : des EI ont été rapportés chez 25 patients (14,3%) ; des EI graves chez 26 patients (14,9%) incluant 17 cas d'exacerbation de la maladie de Crohn. Un patient est décédé d'un infarctus du myocarde et un cas de cancer a été rapporté (carcinome papillaire de la thyroïde).

L'intérêt de ces données, obtenues après un suivi médian de plus de 1 an (14 mois en médiane), tient au fait qu'elles ont été collectées chez des patients ayant une maladie de Crohn globalement plus sévère que ceux inclus dans les études cliniques (dont l'étude SEQUENCE), et multi-réfractaires. Néanmoins, ces données doivent être interprétées sachant qu'il n'y a pas de groupe contrôle et pas d'hypothèse d'efficacité formulée. Elles sont aussi issues d'un faible effectif de patients.

3.5 Modification du parcours de soins

SKYRIZI (risankizumab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin. Dans le traitement de la maladie de Crohn, il est administré en perfusion IV à la semaine 0, à la semaine 4 et à la semaine 8, ensuite par voie SC à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines. Pour mémoire, l'ustékinumab (STELARA) est administré en une dose unique par perfusion IV (et éventuellement à la semaine 10), puis par voie SC à la semaine 8, puis toutes les 12 (ou 8 semaines). Le védolizumab (ENTYVIO) est administré par perfusion IV à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 (ou 4 semaines).

SKYRIZI (risankizumab) n'a pas démontré d'impact sur la survenue des complications de la MC ou sur le recours à la chirurgie.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

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

Désormais, on dispose des résultats complets de la phase comparative et randomisée de l'étude SEQUENCE. Il s'agit d'une phase 3 multicentrique randomisée en simple aveugle chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère (les formes compliquées ont été exclues) en échec d'au moins un anti-TNF comparant le risankizumab (SKYRIZI) à l'ustékinumab (STELARA), lequel a été administré selon un schéma posologique d'emblée optimisé (une injection toutes les 8 semaines). L'étude a comparé les posologies optimales des 2 médicaments avec un traitement d'entretien par une injection de 90 mg toutes les 8 semaines pour l'ustékinumab alors que cette posologie est

recommandée en cas d'insuffisance d'une injection toutes les 12 semaines. Les patients inclus avaient une maladie de Crohn modérée plutôt que sévère au vu des scores CDAI à l'inclusion autour de 300. Les populations des deux bras ont été similaires notamment pour ce qui concerne la localisation de la maladie ou les traitements concomitants (y compris corticothérapie chez environ un quart des patients). Les bras ont inclus respectivement 255 (risankizumab) et 265 patients (ustékinumab). Le premier critère de jugement principal a été la non-infériorité sur la rémission clinique selon le score CDAI à 24 semaines évalué sur environ la moitié des patients inclus : la non-infériorité a été démontrée (58,6% v 39,5%) ; ces résultats avaient déjà été présentés lors de la première évaluation. Les résultats finaux (hypothèse de supériorité) démontrent la supériorité du risankizumab par rapport à l'ustékinumab après 48 semaines de traitement. Le second critère de jugement principal a été la rémission endoscopique à la semaine 48. La supériorité a été démontrée (31,8% v 16,2%). La supériorité a également été démontrée pour la totalité des 5 critères de jugements secondaires hiérarchisés, notamment la rémission clinique à 48 semaines CDAI (60,8% v 40,8%), la rémission clinique sans corticoïde à S48 (60,8% v 40,4%), la réponse endoscopique à S48 (45,1% v 21,9%).

Le profil de tolérance du risankizumab n'est pas modifié depuis le précédent examen. Dans l'étude SEQUENCE, il ne semble pas y avoir de surrisque infectieux ou tumoral. Néanmoins, la population et la durée d'observation restent limitées au regard de la prévalence la maladie de Crohn et d'une durée de traitement prévisible au long cours. On dispose aussi des données actualisées d'une étude observationnelle non comparative menée chez 174 patients ayant reçu SKYRIZI (risankizumab) dans le cadre d'un accès compassionnel en France : ces données confortent le profil de tolérance actuellement connu. A noter qu'on observe un pourcentage de rémission clinique sans corticoïde de 50% après environ 1 an de traitement chez des patients pourtant difficiles à traiter. Des données à plus long terme restent nécessaires pour lever les incertitudes concernant les risques importants potentiels identifiés par le PGR : événements indésirables cardiaques majeurs (MACE), infections graves, tumeurs et réactions d'hypersensibilité graves.

L'étude SEQUENCE apporte des données précieuses pour préciser la place des différents traitements de la maladie de Crohn. Après les progrès apportés par les anti-TNF il y a 25 ans (infliximab REMICADE et génériques ; adalimumab HUMIRA et génériques), des alternatives ont été disponibles avec une anti-intégrine (védolizumab : ENTYVIO), un anti-JAK (upadacitinib : RINVOQ) et deux anti IL-23 : un anti-IL23/12 p40 (ustékinumab : STELARA) et un anti-IL23 p19 (risankizumab SKYRIZI).

Une comparaison directe de l'ustékinumab et du risankizumab est donc utile pour guider le thérapeute pour rechercher la meilleure séquence à adopter.

La supériorité du risankizumab a été établie en comparaison à l'ustékinumab dans une étude comparative et randomisée après 48 semaines de traitement. La différence d'efficacité entre les deux médicaments, en faveur du risankizumab, est cliniquement pertinente avec une différence en faveur du risankizumab de l'ordre de 20% sur la rémission clinique sans corticoïdes par exemple. De plus, l'amélioration de la qualité de vie a été établie en comparaison au placebo, mais les données en comparaison à l'ustékinumab ne sont qu'exploratoires. L'étude SEQUENCE est une étude en simple aveugle ce qui pourrait conduire à privilégier dans les évaluations cliniques et endoscopiques le traitement le plus récent faisant l'objet de l'étude. L'impact sur les complications de la maladie et le recours à la chirurgie restent également à établir faute de recul suffisant.

La place relative du risankizumab dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn, au vu des données cliniques disponibles n'est établie qu'en comparaison à l'ustékinumab en 3^{ème} ligne. Sa place ne peut être précisée en comparaison aux autres comparateurs cliniquement pertinents (védolizumab, upadacitinib). Le choix de l'ustékinumab comme comparateur dans l'étude SEQUENCE est loyal, compte tenu du profil de tolérance connu des anti-JAK (l'upadacitinib est désormais un traitement de recours chez les patients définis par le PRAC à risque).

L'intérêt thérapeutique du risankizumab en 2^{ème} ligne, c'est-à-dire chez les patients naïfs d'anti-TNF, reste également à établir.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SKYRIZI (risankizumab) sur la morbi-mortalité ou 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 :

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez l'adulte après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un an-ti-TNF (adalimumab, infliximab) : SKYRIZI est un traitement de 3^{ème} ligne. Compte tenu : des résultats des études du risankizumab versus placebo ; de la démonstration d'une supériorité de l'efficacité clinique du risankizumab par rapport à l'ustékinumab dans l'étude SEQUENCE (étude randomisée, en simple aveugle) ; des données cliniques déjà évaluées par la Commission pour le védolizumab (ENTYVIO) et de la place actuelle des anti-JAK (upadacitinib) dans le traitement des MICI, la Commission considère que parmi ces trois médicaments, le risankizumab peut être considéré comme le médicament à privilégier.

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

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents 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 du remboursement retenu par la Commission (3^{ème} ligne de traitement définie par une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF α) sont : STELARA (ustékinumab), ENTYVIO (védolizumab) et RINVOQ (upadacitinib). La Commission préconise d'utiliser l'upadacitinib (RINVOQ) lorsque les alternatives sont moins appropriées et ce médicament ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients identifiés comme à surrisque d'effets indésirables (cf. restrictions du PRAC¹¹).

¹¹ 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).

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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique/préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables du risankizumab dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte en 3^{ème} ligne est important. Il reste à établir en 2^{ème} ligne, c'est-à-dire chez les patients naïfs d'anti-TNF.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne au regard des thérapies disponibles (cf. paragraphe 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie de Crohn : maladie chronique grave et invalidante responsable d'une altération importante de la qualité de vie et dont la morbidité est élevée en raison de la fréquence des poussées, de ses complications et du recours à la chirurgie, de la faible prévalence des formes actives modérées à sévères en échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α ,
- du besoin médical partiellement couvert, notamment en 3^{ème} intention,
- de la réponse partiel à ce besoin, avec :
 - l'absence de données cliniques pour situer le risankizumab par rapport aux anti-TNF chez les patients naïfs d'anti-TNF (2^{ème} ligne)
 - un impact supplémentaire établi sur le contrôle de la maladie de Crohn par rapport à l'un des comparateurs cliniquement pertinents, l'ustékinumab (STELARA) après 52 semaines de traitement (3^{ème} ligne),
 - un impact supplémentaire non démontré sur la morbidité du fait de l'absence de donnée robuste sur la colectomie et la rémission sans corticoïdes, les fistules, et sur la qualité de vie à 52 semaines,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu en termes d'organisation des soins et de parcours de soin et de vie du patient en traitement d'entretien,

SKYRIZI (risankizumab) 360 mg et 600 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKYRIZI (risankizumab) 360 mg, solution injectable en cartouche et SKYRIZI 600 mg, solution à diluer pour perfusion, reste important dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF α ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements.

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

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

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la qualité méthodologique de la démonstration de l'efficacité de SKYRIZI (risankizumab) dans trois études contrôlées, randomisées versus placebo, réalisées chez des patients majoritairement en échec à au moins un anti-TNF et ayant majoritairement une forme modérée de la maladie de Crohn (MC),
- de la quantité d'effet cliniquement pertinente en comparaison au placebo sur la rémission clinique et sur la réponse endoscopique à S12 et S52, et d'un effet démontré sur la fatigue à S12,
- de la moindre robustesse de cette démonstration pour le traitement d'entretien ;
- des résultats de la comparaison directe entre ustékinumab et risankizumab dans une étude de bonne qualité méthodologique (étude randomisée néanmoins en simple-aveugle, versus l'ustékinumab, un comparateur cliniquement pertinent et prescrit à posologie optimisée), ayant démontré la supériorité du risankizumab, avec une taille d'effet jugée modérée ;
- de l'absence d'impact supplémentaire établi avec le risankizumab sur les complications (fistules, sténoses), les manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn et le recours à la chirurgie ;
- et du profil de tolérance connu de SKYRIZI (risankizumab) dans la maladie de Crohn,

la Commission considère que SKYRIZI 360 mg et 600 mg, solution injectable en cartouche (dosage à 360 mg), solution à diluer pour perfusion (dosage à 600 mg), apportent une amélioration du service médical rendu mineure **(ASMR IV) par rapport à STELARA (ustékinumab) à posologie optimisée (en injection SC toutes les 8 semaines) chez l'adulte en 3ème ligne du traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, c'est-à-dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).**

5.5 Population cible

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

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

Estimation

Selon les données de l'Assurance Maladie, l'ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » recensait 199 530 patients pour le régime général en 2020, dont 109 390 patients pour la Maladie de Crohn uniquement. La prévalence ainsi calculée est de 173 en 2020 pour 100 000 pour la MC (prévalence calculée sur la population du RNIAM)¹².

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 92 874 patients sont atteints de MC.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles¹³, on estime que 6 à 30 % des malades sont non-répondeurs aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et relèvent d'un traitement par anti-TNFα, soit entre 5 572 et 27 862 patients.

Parmi ces patients traités par anti-TNFα, 30 % seraient en échec primaire à ce traitement et 30 % auraient un échec secondaire (avis d'expert). La proportion de patients intolérants n'est pas quantifiable sur la base des données disponibles.

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

Ainsi entre 3 343 et 16 717 patients seraient donc éligibles à un traitement par SKYRIZI (risankizumab) dans la maladie de Crohn compte tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique.

La population cible est estimée à 16 700 patients au maximum.

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.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

¹² 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>.

¹³ 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. Annexe

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

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

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

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

STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	STELARA est indiqué dans le 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-TNFα, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.	08/03/2017 (extension d'indication)	IMPORTANT en 3 ^{ème} 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-TNFα ou ayant des contre-indications à ces traitements.
---	--	--	---	--

Classe pharmacothérapeutique : anti-JAK, alternative aux anti-TNFα (traitement de 3^{ème} ligne)

RINVOQ (upadacitinib) AbbVie	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.	29/11/2023 (extension d'indication)	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-TNFα, 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.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle.
------------------------------------	---	--	---	--

SKYRIZI 360 mg et 600 mg, 28 février 2024
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



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