

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

étrasimod

**VELSIPITY 2 mg,**

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 septembre 2024

- Rectocolite hémorragique
- Adulte / Adolescent (≥ 16 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.**

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

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) constitue dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère une alternative en 3 <sup>ème</sup> ligne de la stratégie thérapeutique chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>MODERE</b> dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.</li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données des deux études pivots de phase III ELEVATE UC12 et ELEVATE UC52, qui, bien que comparatives et randomisées, ont été</li> </ul>

réalisées en comparaison au placebo alors qu'une comparaison de l'étrasimod (VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé) avec un comparateur cliniquement pertinent tant en 2ème ligne (anti-TNF, védolizumab) qu'en 3ème ligne (notamment ustékinumab) de traitement, était possible mais non réalisée par le laboratoire, et de la réalisation inhabituelle d'une seule étude en traitement d'entretien,

- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance permettant d'estimer l'efficacité relative et l'apport éventuel de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) par rapport à ces comparateurs cliniquement pertinents,
- de l'efficacité mal établie de l'étrasimod (VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé) chez les patients relevant de la 3ème ligne de traitement et qui font l'objet de la demande de prise en charge par le laboratoire (analyse exploratoire dans un sous-groupe avec un faible effectif),
- du profil de tolérance de l'étrasimod (VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé) établi sur la base d'une exposition limitée,

**la Commission considère que VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée au maximum à 5 000 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Méthodologie des études ELEVATE UC 12 et UC 52 (études publiées)	9
3.2.2 Etude ELEVATE UC 12	10
3.2.3 Etude ELEVATE UC 52	12
3.3 Profil de tolérance	17
3.3.1 Principaux effets indésirables	17
3.3.2 Risques et situations particulières (cf. RCP)	17
3.3.3 Plan de gestion des risques	19
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>23</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM :</b> « VELSIPITY est indiqué dans le traitement des patients âgés de 16 ans et plus atteints de rectocolite hémorragique (RCH) modérément à sévèrement active en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</b> « uniquement dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (5-amino-salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF<math>\alpha</math> et le védolizumab. »</p> <p>Dans le cadre de la demande d'audition, le périmètre revendiqué par le laboratoire est le suivant : « Traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels, à au moins un médicament anti-TNF alpha et au védolizumab. »</p> <p>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.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>étrasimod (code ATC : L04AE05)</p> <p><b>VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– plaquette(s) aluminium OPA : polyamide orienté polyéthylène haute densité (PEHD) polyéthylène basse densité (PEBD) papier de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 302 897 4 7)</li> <li>– 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 897 5 4)</li> </ul>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	PFIZER (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure européenne centralisée) : 16/02/2024</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH)</li> <li>– Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, en médecine interne ou en pédiatrie.</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée est de 2 mg par voie orale d'étrasimod en une prise par jour.</p> <p>Populations particulières :</p> <p><b>Personnes âgées :</b> aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. L'étrasimod doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans, compte tenu des données</p>

	<p>limitées disponibles et de la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables dans cette population.</p> <p><b>Population pédiatrique</b> : compte tenu des données limitées chez les adolescents âgés de 16 ans et plus, l'étrasimod doit être utilisé avec prudence, en particulier lorsque le poids corporel est inférieur à 40 kg, en raison du risque d'augmentation de l'exposition.</p> <p><b>Insuffisance rénale</b> : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'étrasimod ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<p><b>Classe pharmacothérapeutique</b></p>	<p>Il s'agit d'un immunosuppresseur.</p>
<p><b>Mécanisme d'action</b></p>	<p>« Le mécanisme par lequel l'étrasimod exerce des effets thérapeutiques dans la RCH est inconnu mais pourrait impliquer la réduction de la migration des lymphocytes dans les sites d'inflammation<sup>1</sup>. » cf. RCP.</p>
<p><b>Information au niveau international</b></p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Le médicament est commercialisé aux USA ; le libellé d'AMM est le suivant : <b>“VELSIPITY is a sphingosine 1-phosphate receptor modulator indicated for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adults”</b>.</p> <p>VELSIPITY a été évalué par le NICE (Royaume-Uni) (01/2024) : « etrasimod is recommended, within its marketing authorisation, as <b>an option</b> for moderately to severely active ulcerative colitis in people aged 16 years and over when:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– conventional or biological treatments cannot be tolerated or</li> <li>– the condition has not responded well enough, or lost response to treatment.</li> </ul> <p>etrasimod is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.</p> <p>If people with the condition and their clinicians consider etrasimod to be 1 of a range of suitable treatments, after discussing the advantages and disadvantages of all the options, use the least expensive. Take account of administration costs, dosage, price per dose and commercial arrangements.</p> <p>Usually, after conventional treatment, people with moderately to severely active ulcerative colitis have advanced treatment, such as a biological medicine or JAK inhibitor. Etrasimod is a sphingosine-1-phosphate receptor agonist, another kind of advanced treatment, which would be offered to the same population.</p> <p><b>Clinical trial evidence shows that etrasimod is more effective than placebo for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Etrasimod has not been directly compared in a clinical trial with usual treatments. Indirect comparisons suggest that it is likely to work better than adalimumab (a biological treatment) and may be similarly effective to other</b></p>

<sup>1</sup> L'étrasimod est un modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) qui se lie aux récepteurs S1P 1, 4 et 5 (S1P1,4,5) et est un agoniste équilibré de la protéine G et de la bêta-arrestine au niveau du S1P1. L'étrasimod bloque partiellement et de façon réversible la capacité des lymphocytes à sortir des organes lymphoïdes, réduisant ainsi le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique et, par conséquent, le nombre de lymphocytes activés dans les tissus.

	<p><b>usual treatments</b> for moderately to severely active ulcerative colitis which has not been previously treated with advanced treatment.</p> <p><b>For moderately to severely active ulcerative colitis which has previously been treated with advanced treatment, indirect comparisons are highly uncertain and the possibility that treatments differ in terms of their effectiveness for this population could not be ruled out. »</b></p>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 26 juin 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 10 juillet 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 septembre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) AFA Crohn RCH FRANCE</li> <li>– Expertise externe : Oui.</li> </ul>

## 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 prévalences seraient comprises 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) et création d'une poche.

## 2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la rectocolite hémorragique (RCH) est décrite par les consensus STRIDE 2 (2021), ECCO (2022) et GETAID (2023). Le traitement des poussées de RCH d'intensité modérée à sévère repose sur la corticothérapie. Le traitement de fond vise à diminuer le rythme de survenue des poussées et à réaliser une épargne de corticoïdes : ses objectifs sont l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes et d'une rémission endoscopique (qui conditionne une rémission clinique prolongée) prolongées évaluées par divers scores similaires dont le score Mayo est le plus courant ; la définition et le rôle de la rémission histologique restent débattus et ce n'est actuellement pas un objectif thérapeutique.

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.

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

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

#### → Traitements médicamenteux

Ce traitement repose en 1ère intention sur le « traitement conventionnel » c'est à dire des dérivés salicylés pour les formes les moins sévères ou des immunosuppresseurs par voie orale (principalement azathioprine). Avant d'envisager de passer aux biothérapies qui constituent la 2ème ligne, le médecin doit s'assurer que les traitements de 1ère 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 cas d'échec ou d'intolérance, deux types de biothérapies, dont les doses peuvent être optimisées en cas d'effet insuffisant, sont actuellement validées en « 2ème ligne » : les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab et golimumab) et une anti-intégrine, le védolizumab. Il peut être observé chez certains patients une absence de réponse, une perte de réponse (échappement) ou une intolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$ .

La « 3ème ligne », en cas d'échec de la précédente, est mal codifiée en l'absence de comparaison directe entre les traitements ; ces traitements sont utilisés de façon successive en raison d'un fréquent épuisement de l'effet thérapeutique :

- augmentation des doses ou de la fréquence d'administration de l'anti-TNF $\alpha$  ou recours à un autre anti-TNF $\alpha$  (trois sont disponibles dans le traitement de la RCH).
- ENTYVIO (**védolizumab**, anti-intégrine par voie IV et SC) en alternative aux anti-TNF $\alpha$ . Deux situations cliniques particulières doivent toutefois faire préférer un anti-TNF $\alpha$  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).
- un inhibiteur IL-12/23, l'**ustékinumab** (STELARA, anticorps monoclonal, par voie IV puis par voie SC).
- un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK) : **upadacitinib** (RINVOQ), **tofacitinib** (XELJANZ) ou **filgotinib** (JYSELECA), administrés par voie orale. Mais les anti-JAK font l'objet d'une restriction d'indication du fait d'événements indésirables graves. 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-TNF $\alpha$  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<sup>ème</sup> et de 3<sup>ème</sup> lignes, et du sur-risque en termes de tolérance (événements cardiovasculaires majeurs, cancer, thromboembolie veineuse, infections graves et décès) par rapport aux anti-TNF $\alpha$ , 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). 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).

- un anti-IL23 : OMVOH<sup>2</sup> (**mirikizumab**) (SMR modéré) 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 $\alpha$  et au védolizumab.
- un inhibiteur du trafic lymphocytaire : ZEPOSIA (**ozanimod**) dont la place 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 1<sup>ère</sup> 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.

Dans le cas des adolescents âgés d'au moins 16 ans, seuls deux anti-TNF ont l'AMM : REMICADE (infliximab) uniquement pour le traitement des formes sévères de RCH (SMR important ; ASMR II dans la stratégie de prise en charge, avis du 6/03/2013) et HUMIRA (adalimumab ; SMR important et ASMR V en l'absence de comparaison à l'infliximab, avis du 19/05/2021).

### → 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 2<sup>ème</sup> et en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien**

<sup>2</sup> Cf. avis rendu du 31/01/2024 rendu pour OMVOH 100 mg et 300 mg, solution à diluer pour perfusion (dosage à 300 mg) ; solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli (dosage à 100 mg).



tolérés dans le traitement de la RCH du fait des phénomènes d'échappement, des problèmes de tolérance et des contre-indications aux traitements actuellement disponibles.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'étrasimod (VELSIPITY) dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les adultes et adolescents à partir de 16 ans repose sur les études cliniques suivantes :

- une étude de phase III (ELEVATE UC 12) de supériorité versus placebo évaluant l'efficacité (objectif principal) et la tolérance de l'étrasimod après 12 semaines de traitement comme traitement d'induction ;
- une étude de phase III (ELEVATE UC 52) de supériorité versus placebo évaluant l'efficacité (objectif principal) et la tolérance de l'étrasimod après 12 (induction) et 52 semaines (entretien) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

Autres données :

- les résultats partiels à 113 semaines d'une phase d'extension non comparative (étude ELEVATE UC, toujours en cours) évaluant le profil de tolérance de l'étrasimod jusqu'à 260 semaines de traitement (chez 51 patients atteints de rectite inclus). Les données de l'étude ELEVATE UC OLE ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme seront prises en compte dans la rubrique relative au profil de tolérance de l'étrasimod.
- une étude de phase II (OASIS) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, évaluant la tolérance et l'efficacité de l'étrasimod sur 12 semaines chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère et sa phase d'extension non comparative (OASIS extension) évaluant le profil de tolérance de l'étrasimod jusqu'à 34 semaines de traitement (40 semaines pour les patients recrutés sous l'amendement 2). Les études OASIS de phase II et OASIS d'extension, de niveau de preuve inférieur aux études de phase III, ne sont pas présentées dans cet avis.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Méthodologie des études ELEVATE UC 12 et UC 52 (études publiées<sup>3</sup>)

L'efficacité de l'étrasimod dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) modérément à sévèrement active a été évaluée dans deux études cliniques de phase 3, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (ELEVATE UC 12 et ELEVATE UC 52) chez des patients âgés de 16 à 80 ans. Les patients recrutés avaient une RCH confirmée par endoscopie et histopathologie, l'étendue de la maladie à partir de la marge anale étant  $\geq 10$  cm. Des patients atteints de rectite isolée ont également été inclus dans l'étude à condition qu'ils remplissent tous les autres critères d'inclusion.

Les deux études ont inclus des patients ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à une ou plusieurs des options thérapeutiques suivantes : aminosalicylés oraux, corticoïdes, thiopurines, inhibiteurs des janus kinases (JAK) ou agents biologiques (par exemple, anti-TNF, anti-intégrines, anti-IL12/23). Les patients avaient un score Mayo modifié (mMS) de 4 à 9 avec un

<sup>3</sup> Sandborn W J, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. Lancet 2023;401:1159-71. Published Online March 2, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00061-2).

sous-score endoscopique  $\geq 2$  et un sous-score de saignement rectal  $\geq 1$ . L'évaluation principale était basée sur la population ayant un mMS de 5 à 9.

Les patients avaient un âge moyen de 40 ans, avec 3 (0,4 %) patients âgés de moins de 18 ans et 45 (6 %) patients âgés de 65 ans ou plus ; 57 % étaient des hommes ; 13 % étaient d'origine asiatique.

Les patients pouvaient avoir reçu les traitements de la RCH concomitants suivants : doses quotidiennes stables d'aminosalicylés oraux et/ou de corticoïdes oraux ( $\leq 20$  mg de prednisone,  $\leq 9$  mg de budésonide, ou un stéroïde équivalent). Un traitement concomitant par immunomodulateurs, agents biologiques, 5-ASA rectal ou corticoïdes rectaux, n'était pas autorisé.

### 3.2.2 Etude ELEVATE UC 12

L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité de l'étrasimod par rapport au placebo en termes de rémission clinique dans le traitement de la RCH modérée à sévère après 12 semaines de traitement chez les adultes et adolescents à partir de 16 ans. L'étude a été réalisée entre le 15/09/2020 (1er patient inclus) et le 7/12/2021 avec des inclusions dans 39 pays dont quelques patients en France.

#### Population de l'étude

Un total de 354 patients ont été randomisés (selon un rapport de 2:1) pour recevoir 2 mg d'étrasimod (N = 238) ou un placebo (N = 116) par voie orale une fois par jour. La randomisation était stratifiée sur l'exposition antérieure à un traitement biologique et/ou inhibiteur de JAK (anti-JAK), la prise de corticoïdes à l'inclusion, et l'activité de la maladie mesurée par le score mMS à l'inclusion (4-6 vs 7-9).

À l'inclusion :

- les patients recrutés avaient un mMS médian de 7, avec 5,6 % des patients ayant un mMS de 4, 67 % ayant un mMS de 5 à 7 (maladie modérément active), et 27,4 % ayant un mMS  $> 7$  (maladie sévèrement active) ; 8 % des patients recrutés avaient une rectite isolée.
- un total de 33 % des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques/inhibiteurs de JAK ; 18 % avaient déjà été exposés à  $> 1$  agent biologique/inhibiteur de JAK et 12 % avaient déjà été exposés à des anti-intégrines.
- 83 % des patients recevaient par voie orale des aminosalicylés et 28 % des corticoïdes.
- Parmi les 354 patients randomisés, 89,5 % et 88,8 % ont atteint la semaine 12 (S12) respectivement dans le groupe étrasimod et le groupe placebo.

#### Résultats d'efficacité

L'analyse principale a été réalisée à la semaine 12 (S12) chez les patients atteints d'une maladie modérément à sévèrement active. Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à S12. Les critères d'évaluation secondaires ont été la proportion de patients ayant obtenu une amélioration endoscopique, une rémission symptomatique, une cicatrisation muqueuse et une réponse clinique à S12.

#### Résultats sur le critère de jugement principal

La rémission clinique a été définie par un sous-score de fréquence des selles (SF) = 0 (ou = 1 avec une amélioration  $\geq 1$  point comparé à l'inclusion), un sous-score de saignement rectal (RB) = 0 et un sous-score endoscopique (ES)  $\leq 1$ . Un total de 24,8% (N = 55/222) des patients dans le groupe étrasimod ont eu une rémission clinique à S12 versus 15,2% (N = 17/112) dans le groupe placebo.

Une proportion plus importante de patients a obtenu une rémission clinique à S12 dans le groupe étrasimod par rapport au groupe placebo, p (bilatéral)=0,026. La taille d'effet de l'étrasimod en comparaison au placebo est modeste (différence absolue stratifiée sur les facteurs de stratification de la randomisation de **9,69%** (IC95% [1,14 ; 18,23]) ; OR stratifié =1,90 (IC95% [1,03 ; 3,52]).

### Résultats des critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (par hiérarchisation)

La proportion de patients à S12 ayant une amélioration endoscopique, en rémission symptomatique et avec une cicatrisation de la muqueuse à S12 a été plus importante dans le groupe étrasimod que dans le groupe placebo. La taille d'effet de l'étrasimod est également modeste en comparaison au placebo sur ces critères :

Tableau 1 : résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés à la semaine 12 dans l'étude ELEVATE UC12

Critère de jugement	étrasimod (N = 222)	placebo (N = 112)
<b>Critère n°1 : proportion de patients ayant une amélioration endoscopique</b>		
n, % répondeurs	68 (30,6)	21 (18,8)
Différence* vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	12,11 [3,00 ; 21,23] ; p = 0,009	
<b>Critère n°2 : rémission symptomatique</b>		
n, % répondeurs	104 (46,8)	33 (29,5)
Différence* vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	17,48 [6,81 ; 28,15] ; p = 0,001	
<b>Critère n°2 : cicatrisation de la muqueuse</b>		
n, % répondeurs	36 (16,20)	10 (8,9)
Différence* vs PBO [IC <sub>95%</sub> ] ; p	7,44 [0,50 ; 14,39] ; p = 0,036	

\* Toutes les différences sont stratifiées sur les facteurs de stratification de la randomisation

### Autres résultats

- Traitement antérieur dans la RCH : dans les deux groupes de traitement, **approximativement deux tiers des patients étaient naïfs de traitement biologique ou d'inhibiteur de JAK à l'inclusion**. L'analyse en sous-groupes exploratoire suggère que la rémission clinique à la semaine 12 a été obtenue plus fréquemment avec l'étrasimod par rapport au placebo chez les patients naïfs de traitement biologique ou d'inhibiteur de JAK ; **chez les patients « non-naïfs » correspondant à la population ciblée par la demande de prise en charge, l'effet semble moindre mais sans interaction testée, sans qu'aucune conclusion formelle ne puisse être tirée**.
- Rectite isolée : la proportion de patients ayant une rectite isolée à l'inclusion et en rémission clinique à S12 a été de 39% dans le groupe étrasimod et de 8 % dans le groupe placebo.
- Douleur abdominale : la proportion de patients sans douleur abdominale à S12 a été de 32% dans le groupe étrasimod et de 18% dans le groupe placebo.
- Urgence intestinale : la proportion de patients sans urgence intestinale à S12 a été de 21 % dans le groupe étrasimod et de 12 % dans le groupe placebo.

Aucune conclusion solide ne peut être tirée de ces données dans la mesure où les résultats sont exploratoires en l'absence de gestion du risque alpha global lié à la multiplicité des analyses effectuées, de l'absence de test d'interaction, et compte tenu de la taille des effectifs (possible manque de puissance).

**Au total, les données de l'étude ELEVATE UC 12 versus placebo démontrent l'activité intrinsèque de l'étrasimod ; la taille d'effet est modeste en comparaison au placebo. Ces résultats**

**concernent des patients naïfs et non naïfs de traitement biologique/inhibiteur de JAK. Les analyses en sous-groupes exploratoires suggèrent que la taille d'effet attendue serait moindre chez les patients non naïfs de traitement biologique/inhibiteur de KAK, population concernée par la demande de prise en charge.**

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ). L'IBDQ est un questionnaire validé de 32 items qui évalue la qualité de vie liée à la maladie chez les patients atteints de MICI (RCH et maladie de Crohn). Les réponses à chacune des questions sont notées de 1 à 7, les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie. D'autres évaluations ont aussi été faites à l'aide de différents outils (échelle d'évaluation numérique des impériosités et de la douleur abdominale NRS ; enquête SF-36 ; questionnaire sur la productivité au travail et la déficience d'activité selon le questionnaire WPAI-UC). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire des analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

### 3.2.3 Etude ELEVATE UC 52

L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité de l'étrasimod par rapport au placebo en termes de rémission clinique dans le traitement de la RCH modérée à sévère après 12 et 52 semaines de traitement chez les adultes et adolescents à partir de 16 ans. L'étude a été faite entre le 13/06/2019 (1er patient inclus) et le 8/02/2022 avec des inclusions dans 37 pays dont quelques patients en France (5 centres). ELEVATE UC 52 est une étude de « traitement continu » comprenant un total de 433 patients randomisés (rapport de 2:1) pour recevoir par voie orale 2 mg d'étrasimod (N = 289) ou un placebo (N = 144). La randomisation a été stratifiée sur le traitement antérieur (« naïfs », soit traitement conventionnel seul versus « non naïfs », avec au moins une biothérapie ou un anti-JAK) avec 38% de patients non naïfs à l'inclusion (mais 30% sur les données du CRF), la prise de corticoïdes à l'inclusion, et l'activité de la maladie mesurée par le score mMS à l'inclusion (4-6 vs 7-9). Cette étude a suivi les patients inclus pendant 52 semaines c'est-à-dire que les patients n'ont pas été re-randomisés selon la réponse initiale. Les patients sont donc restés sous le traitement qui leur a été attribué à la randomisation pendant toute la durée de l'étude (schéma dit « Treat Through »), ce qui est inhabituel (les études évaluées par la Commission depuis 15 ans procèdent par re-randomisation).

### Population de l'étude

Les critères d'inclusion visaient à inclure des patients atteints de RCH modérée à sévère, selon le score Mayo modifié entre 4 et 9, à partir de 16 ans, en échec des thérapies conventionnelles. Parmi les 433 patients randomisés, 389 (265 dans le groupe étrasimod et 124 dans le groupe placebo) ont terminé l'étude à la semaine 12 (91,7% patients dans le groupe étrasimod et 86,1% dans le groupe placebo) **et seulement 207 (48%) à la semaine 52** (56% dans le groupe étrasimod et 32% dans le groupe placebo). **Les raisons principales d'arrêt de traitement ont été l'aggravation de la maladie (79 (62%) patients dans le groupe étrasimod et 73 (74%) dans le groupe placebo) et l'abandon par le patient ou parent/tuteur (24 (19%) dans le groupe étrasimod et 10 (10%) dans le groupe placebo).**

A l'inclusion :

- les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes. Les patients inclus avaient en moyenne 40,4 ans, étaient

majoritairement de sexe masculin (n=240, 55,4%). **Seulement un patient de moins de 18 ans (17 ans) a été inclus dans le groupe placebo (0,2%).**

- la proportion de patients ayant une activité de la maladie avec un MMS entre 4 et 6 était de 40,2%, celle ayant un MMS entre 7 et 9 de 59,8%.
- une proportion plus élevée de patients avec une rectite a été rapportée dans le groupe étrasimod que dans le groupe placebo, avec au total 8,3% des patients avec une rectite.
- les traitements antérieurs les plus courants ont été les corticostéroïdes (75,1% des patients), les 5-ASA oraux (67,4% des patients) et les thiopurines (36,3% des patients). **Mais la majorité d'entre eux (62,4%) étaient naïfs de tout médicament biologique/inhibiteur de JAK** (30 % avaient déjà été exposés à un agent biologique/inhibiteur de JAK, 14% à plus d'un agent biologique/inhibiteur de JAK et 11 % à au moins une anti-intégrine). **Or ce sont les patients en échec d'anti-TNF/inhibiteur de JAK qui correspondent à la population revendiquée pour la demande de prise en charge, et les résultats pour ce sous-groupe selon ce schéma d'étude ne sont qu'exploratoires.**

Des différences ont été observées en termes de traitements antérieurs de la RCH mais également en termes d'activité initiale de la maladie entre les données du CRF (c.-à-d. réelles) et celles de l'IWRS (c.-à-d. déclarées). Les données pour le statut naïf vis-à-vis des anti-TNF/inhibiteurs de JAK (réelles : 70,2% ; déclarées : 62,4%), utilisation à l'inclusion des corticostéroïdes (réelles : 31,2% ; déclarées : 32,8%), et activité initiale de la maladie selon le MMS (réelles entre 4 à 6 [39,3%], entre 7 et 9 [60,7%], entre 5 et 9 [94,5%] ; déclarées : MMS de 4 à 6 [40,2%], MMS de 7 à 9 [59,8%]). Pour maintenir l'intégrité de la randomisation stratifiée, l'analyse du critère d'efficacité a été réalisée en utilisant les strates de l'IWRS pour la FAS. Une proportion plus élevée de patients avec une rectite a été rapportée dans le groupe étrasimod par rapport au groupe placebo, 8,3% des patients ayant au total une rectite.

## Résultats

Les co-critères d'évaluation principaux ont été la proportion de patients ayant une **rémission clinique<sup>4</sup> à la semaine 12 (S12) et à la semaine 52 (S52)**.

Les critères de jugement secondaires suivants (hiérarchisés, donc non exploratoires du fait de la gestion du risque de faux positifs) ont été la proportion de patients ayant :

- une **amélioration endoscopique** à S52, puis à S12 ;
- puis : une **rémission symptomatique** à S52, puis à S12 ;
- puis : une **rémission clinique à S52 chez ceux sans corticostéroïdes pendant  $\geq$  12 semaines avant la S52** ;
- puis : une **cicatrisation muqueuse** à S52 puis à S12 ;
- puis : une **rémission clinique** à S12 et à S52 (**rémission clinique prolongée**).

**Gestion de la multiplicité** : plusieurs hypothèses nulles ont été faites pour la comparaison de l'étrasimod et du placebo sur les critères de jugement principaux et secondaires clés. Le taux d'erreur de type I a été contrôlé à un niveau  $\alpha$  fixe de 0,025 (unilatéral) avec la procédure de test suivante : risque  $\alpha$  global alloué au test des deux critères d'évaluation principaux (co-critères de jugement). L'étude était considérée comme un succès partiel si une seule des deux hypothèses principales nulles était rejetée au niveau  $\alpha/2$  et l'autre a une probabilité  $p > \alpha$ . Si les deux hypothèses principales nulles étaient rejetées, chacune au niveau  $\alpha$ , la procédure de test se poursuivait pour 9 critères de jugement secondaires au moyen d'une procédure de contrôle du risque  $\alpha$  (2 familles d'hypothèses et procédure de Hochberg). Tout critère d'évaluation secondaire clé qui n'était pas significatif était considéré comme

<sup>4</sup> La rémission clinique étant définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution  $\geq$  1 point par rapport à l'inclusion), un sous-score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique  $\leq$  1 (à l'exclusion de la friabilité).

exploratoire (résultats présentés avec une probabilité p nominale). Les autres critères d'évaluation ont tous été exploratoires.

**Résultats :** une proportion significativement plus importante de patients traités par étrasimod a obtenu une rémission clinique, une amélioration endoscopique, une rémission symptomatique et une cicatrisation muqueuse à la S12 et à la S52, une rémission clinique sans corticoïdes et une rémission clinique prolongée à la S52, par rapport au placebo.

### Proportion de patients en rémission clinique à S12 et à S52

Une proportion significativement plus importante de patients sont en rémission clinique à S12 (différence en % de 19,75%, IC<sub>95%</sub> [12,88 ; 26,63] ; OR=4,68, IC<sub>95%</sub> [2,32 ; 9,44], valeur p bilatérale < 0,001) et à S52 (différence en % stratifiée sur les facteurs de stratification de la randomisation de 25,39%, IC<sub>95%</sub> [18,42 ; 32,36] ; OR stratifié =6,54 IC<sub>95%</sub> [3,18 ; 13,44], p bilatérale < 0,001) avec étrasimod par rapport au placebo.

**Résultats des analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification sur la rémission clinique :**

Tableau 2 : analyses exploratoires selon les facteurs de stratification sur la rémission clinique dans ELEVATE UC52

Critère de jugement	Semaine 12				Semaine 52			
	Placebo (n=135)	étrasimod 2 mg (n=274)	% Différence (95% IC) %	p	Placebo (n=135)	étrasimod 2 mg (n=274)	% Différence *(95% IC) %	p
<b>Rémission Clinique</b>								
Naïf de biologique / Inhibiteur de JAK	9/93 (10%)	60/194 (31%)	21,5% (12,7 ; 30,3)	<0,001	7/93 (8%)	71/194 (37%)	28,8% (19,9 ; 37,7)	< 0,001
Pré-exposé à un biologique / inhibiteur de JAK	1/42 (2%)	14/80 (18%)	14,7% (4,8 ; 24,6)	0,004	2/42 (5%)	17/80 (21%)	14,6% (3,4 ; 25,8)	0,011

Source : Table S5 des analyses supplémentaires de la publication de l'étude dans la revue The Lancet, page 38

\* Toutes les différences sont stratifiées sur les facteurs de stratification de la randomisation

Cette analyse, exploratoire, suggère que la taille d'effet dans le sous-groupe des patients non naïfs, dont les effectifs sont faibles, est moindre.

### Résultats des critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (par hiérarchisation)

#### Amélioration endoscopique (ES ≤ 1)

A S12 : la proportion de patients ayant eu une amélioration endoscopique a été de 14,1% (19/135) dans le groupe placebo et de 35,0% (96/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence (stratifiée) en faveur de l'étrasimod de 21,2%, IC<sub>95%</sub> [13,0 ; 29,3], p < 0,001

A S52 : cette proportion a été de 10,4% (14/135) dans le groupe placebo et de 37,2% (102/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence (stratifiée) en faveur de l'étrasimod de 26,7%, IC<sub>95%</sub> [19,0 ; 34,4], p < 0,001.

## Résultats des analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification sur l'amélioration endoscopique :

Tableau 3 : analyses exploratoires selon les facteurs de stratification sur l'amélioration endoscopique dans ELEVATE UC52

Critère de jugement	Semaine 12				Semaine 52			
	Placebo (n=135)	étrasimod 2 mg (n=274)	% Différence (95% IC) %	p	Placebo (n=135)	étrasimod 2 mg (n=274)	% Différence *(95% IC) %	P nominal
<b>Amélioration endoscopique</b>								
Naïf de biologique / Inhibiteur de JAK	17/93 (18%)	76/194 (39%)	21,2% (11,1 ; 31,4)	<0,001	12/93 (13%)	78/194 (40%)	28,1% (18,6 ; 37,6)	<0,001
Pré-exposé à un biologique / inhibiteur de JAK	2/42 (5%)	20/80 (25%)	19,1% (7,2 ; 31,0)	0,002	2/42 (5%)	24/80 (30%)	23,1% (10,8 ; 35,3)	<0,001

Source : Table S5 des analyses supplémentaires de la publication de l'étude dans la revue The Lancet, page 38.

\* Toutes les différences sont stratifiées sur les facteurs de stratification de la randomisation

Cette analyse, exploratoire, suggère que la taille d'effet dans le sous-groupe des patients non naïfs, dont les effectifs sont faibles, serait moindre<sup>5</sup>.

### Rémission symptomatique (sous-score SF = 0 (ou = 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et sous-score RB = 0)

A S12 : la proportion de patients en rémission symptomatique a été de 21,5 % (29/135) dans le groupe placebo et de 46,0% (126/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence (stratifiée) en faveur de l'étrasimod de 24,5%, IC<sub>95%</sub> [15,5 ; 33,6], p < 0,001.

A S52 : cette proportion a été de 18,5% (25/135) dans le groupe placebo et de 43,4% (119/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence (stratifiée) en faveur de l'étrasimod de 24,9%, IC<sub>95%</sub> [16,2 ; 33,6], p < 0,001.

### Résultats des analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification sur la rémission symptomatique :

Cette analyse, exploratoire, suggère que la taille d'effet dans le sous-groupe des patients non naïfs, dont les effectifs sont très faibles, serait moindre et pose la question de l'absence possible de différence avec le placebo.

### Rémission clinique sans corticoïdes (sous-score SF = 0 (ou = 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et sous-score RB = 0, ES ≤ 1, et ne pas avoir reçu de corticoïdes pendant au moins 12 semaines au cours des 40 semaines suivantes du traitement d'entretien)

A S52 : cette proportion a été de 6,7% (9/135) dans le groupe placebo et de 32,1% (88/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence en faveur de l'étrasimod de 25,4%, IC<sub>95%</sub> [18,4 ; 32,4], p < 0,001.

Résultats des analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification sur la rémission clinique sans corticoïdes : les résultats ne sont pas présentés, le laboratoire indiquant que « l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter des différences de traitement au sein des sous-groupes. » **Ce critère est très pertinent pour juger de l'amélioration de l'état de santé des patients atteints de**

<sup>5</sup> Des tests d'interaction post-hoc ont été publiés en juin 2024 (Vermeire S et al. J Crohns Colitis 2024 Jun 15;jjae079) sur le critère principal et les critères secondaires clés, ils ne suggèrent pas d'interaction significative.

**RCH. On ne sait pas si l'étrasimod l'améliore chez les patients non naïfs de tout traitement biologique/inhibiteur de JAK.**

### **Cicatrisation de la muqueuse (amélioration endoscopique, ES ≤ 1 avec rémission histologique, score de Geboes < 2)**

A S12 : la proportion de patients ayant eu une cicatrisation de la muqueuse a été de 4,4% (6/135) dans le groupe placebo et de 21,2% (58/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence (stratifiée) en faveur de l'étrasimod de **16,9%**, IC<sub>95%</sub> [10,8 ; 22,9], p < 0,001.

A S52 : cette proportion a été de 8,1% (11/135) dans le groupe placebo et de 26,6% (73/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence (stratifiée) en faveur de l'étrasimod de **18,4%**, IC<sub>95%</sub> [11,4 ; 25,4], p < 0,001.

**Résultats des analyses en sous-groupes** selon les facteurs de stratification sur la cicatrisation de la muqueuse : les résultats ne sont pas présentés, l'étude n'ayant pas été conçue pour détecter des différences de traitement au sein des sous-groupes. Dans une analyse ad-hoc de sous-groupe de la cicatrisation de la muqueuse dans le FAS, en excluant les patients qui étaient en échec de 5-ASA par voie orale et/ou qui présentaient une rectite, les résultats ont confirmé l'analyse primaire. **On ne dispose pas de résultat exploitable dans la population des patients non naïfs de traitement biologique/inhibiteur de JAK (population de la demande de prise en charge) pour ce critère d'évaluation également important.**

### **Rémission clinique prolongée (sous-score SF = 0 (ou = 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et sous-score RB = 0, ES ≤ 1 à la S12 et à S52)**

La proportion de patients en rémission clinique prolongée a été de 2,2% (3/135) dans le groupe placebo et de 17,9 % (49/274) dans le groupe étrasimod, soit une différence en faveur de l'étrasimod de 15,7 %, IC<sub>95%</sub> [10,7 ; 21,0], p < 0,001.

**Résultats des analyses en sous-groupes** selon les facteurs de stratification sur la rémission clinique prolongée : les résultats ne sont pas présentés, le laboratoire indiquant que l'étude n'a pas été conçue pour détecter des différences de traitement au sein des sous-groupes.

**Ce critère est pertinent pour juger du maintien de l'effet. On ne sait pas si l'étrasimod l'améliore chez les patients non naïfs de tout traitement biologique/inhibiteur de JAK. Par ailleurs, la taille d'effet mesurée en comparaison au placebo dans une population mixte de patients naïfs et non naïfs de traitement biologique est modeste.**

### **Qualité de vie**

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ). L'IBDQ est un questionnaire validé de 32 items qui évalue la qualité de vie liée à la maladie chez les patients atteints de MICI (RCH et maladie de Crohn). Les réponses à chacune des questions sont notées de 1 à 7, les scores les plus élevés indiquant une meilleure qualité de vie. D'autres évaluations ont aussi été réalisées à l'aide de différents outils (échelle d'évaluation numérique des impériosités et de la douleur abdominale NRS ; enquête SF-36 ; questionnaire sur la productivité au travail et la déficience d'activité selon le questionnaire WPAI-UC). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

**NB. Patients atteints de rectite isolée** : aucune différence à la semaine 12 et à la semaine 52 n'est mise en évidence entre étrasimod et placebo, mais les résultats ne sont pas interprétables du fait du



faible nombre de patients dans cette sous-population (36 patients) et de leur nature exploratoire (absence de contrôle du risque alpha).

**Au total, les données de l'étude ELEVATE UC 52 versus placebo démontrent l'activité intrinsèque de l'étrasimod ; la taille d'effet est pertinente en comparaison au placebo jusqu'à 52 semaines. Mais ces résultats concernent une population mixte de patients naïfs et non naïfs de traitement biologique. Or les analyses en sous-groupes, exploratoires, suggèrent sans le démontrer que la taille d'effet attendue est moindre chez les patients non naïfs de traitement biologique/inhibiteur de JAK, population concernée par la demande de prise en charge.**

### 3.3 Profil de tolérance

#### 3.3.1 Principaux effets indésirables

Selon le laboratoire, de façon cumulée, près de 2 400 sujets ont participé au programme de développement clinique de l'étrasimod dont 1 694 exposés à l'étrasimod ; 143 sujets ont été exposés à l'étrasimod/un comparateur ou un placebo. La tolérance du traitement a été évaluée dans les études ELEVATE, une étude de phase II et de l'extension poolée des études (ELEVATE UC OLE) chez 636 inclus suivis en médiane pendant 30 semaines. Les EI ont été légèrement plus fréquents sous traitement (environ 70% vs 55%) mais les EIG de grade 3 n'ont pas été plus fréquents que sous placebo (environ 7%). Le traitement entraîne par son mécanisme d'action une lymphopénie dans une proportion non précisée, exceptionnellement de grade 4. Il n'a pas été observé d'augmentation des événements infectieux (notamment aucun cas de LEMP) ni de tumeurs sous réserve d'un nombre de patients exposés modeste et d'un faible recul. Aucun décès n'a été rapporté.

Deux effets secondaires sont spécifiques au traitement : des céphalées/vertiges (jusqu'à 10% des patients) et des bradycardies/BAV à la première prise (jusqu'à 3%) nécessitant de réaliser préalablement un ECG. Les effets indésirables les plus fréquents sont la lymphopénie (11 %) et les céphalées (7 %) ; ceux classés comme fréquents sont : infections des voies urinaires et des voies respiratoires inférieures, neutropénie, hypercholestérolémie, sensations vertigineuses, troubles visuels, bradycardie, hypertension, augmentation des enzymes hépatiques (cf. RCP).

#### 3.3.2 Risques et situations particulières (cf. RCP)

- **Bradycardie et retards de conduction auriculo-ventriculaire : l'instauration du traitement par étrasimod peut entraîner une diminution transitoire de la fréquence cardiaque**

**et des retards de conduction AV<sup>67</sup>** : au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, une bradycardie a été rapportée comme un effet indésirable le jour de l'instauration du traitement chez 1,5% des patients traités par étrasimod. Au Jour 2, une bradycardie a été rapportée comme un effet indésirable chez 0,4 % des patients traités par étrasimod. La bradycardie a été rapportée plus fréquemment lors de la surveillance par ECG. Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, le jour de l'instauration du traitement, des événements de blocs AV du premier ou du deuxième degré de type Mobitz I ont été rapportés comme effets indésirables chez 0,6 % des patients traités par étrasimod. Les événements de bloc AV étaient pour la plupart transitoires et asymptomatiques. L'allongement de l'intervalle PR a été rapporté plus fréquemment lors de la surveillance par ECG.

- **Infections** : l'étrasimod entraîne une réduction moyenne du nombre des lymphocytes dans le sang périphérique allant de 43 à 55 % des valeurs initiales sur 52 semaines en raison de la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. L'étrasimod peut donc augmenter la susceptibilité aux infections. Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, le taux global d'infections et le taux d'infections graves chez les patients traités par étrasimod ont été comparables à ceux des patients ayant reçu le placebo (respectivement 18,8 % contre 17,7 % et 0,6 % contre 1,9 %). L'étrasimod a augmenté le risque d'infections des voies urinaires et d'infections des voies respiratoires inférieures.
- **Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP<sup>8</sup>)** : des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques et traités par des modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) et ont été associés à certains facteurs de risque (par exemple, patients immunodéprimés, polythérapie avec des immunosuppresseurs). Les médecins doivent être vigilants quant aux symptômes cliniques ou aux résultats neurologiques inexplicables pouvant évoquer une LEMP.
- **Réduction du nombre de lymphocytes et du nombre de neutrophiles dans le sang** : la proportion de patients traités par étrasimod ayant eu un nombre de lymphocytes inférieur à  $0,2 \times 10^9/l$  était de 3,5 % dans les études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12. Ces événements n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. L'étrasimod a entraîné une diminution réversible du nombre de neutrophiles ; la proportion de patients traités par l'étrasimod ayant eu un nombre

<sup>6</sup> Avant l'instauration du traitement par étrasimod, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients afin de rechercher les anomalies cardiaques préexistantes. Chez les patients ayant certaines affections préexistantes, une surveillance après l'administration de la première dose est recommandée. Des précautions s'imposent lorsque l'étrasimod est instauré chez des patients recevant un traitement par un bêta-bloquant en raison des effets additionnels potentiels sur la diminution de la fréquence cardiaque. La même prudence s'impose si les patients reçoivent des inhibiteurs calciques, des médicaments allongeant l'intervalle QT, des substances antiarythmiques de classe Ia et de classe III, car la co-administration de ces substances avec l'étrasimod peut entraîner des effets additifs. Une interruption temporaire du traitement par bêta-bloquant peut s'avérer nécessaire avant l'instauration du traitement par étrasimod, en fonction de la FC au repos avant l'instauration du traitement par étrasimod. ... L'avis d'un cardiologue doit être obtenu avant l'instauration du traitement pour déterminer le rapport bénéfice/risque global et la stratégie de surveillance la plus appropriée chez les patients ayant les affections suivantes : allongement significatif de l'intervalle QT (QTcF  $\geq 450$  ms chez les hommes,  $\geq 470$  ms chez les femmes) ; arythmies nécessitant un traitement par des médicaments antiarythmiques de classe Ia ou de classe III ; cardiopathie ischémique instable, antécédents d'arrêt cardiaque, maladie cérébrovasculaire (survenue plus de 6 mois avant l'instauration du traitement) ou hypertension non contrôlée ; antécédents de bradycardie symptomatique, de syncope cardiogénique récurrente ou d'apnée du sommeil sévère non traitée.

<sup>7</sup> En raison du risque de diminution transitoire de la fréquence cardiaque lors de l'instauration du traitement par étrasimod, une surveillance de 4 heures en vue de détecter tout signe et symptôme de bradycardie symptomatique après l'administration de la première dose est recommandée chez les patients présentant une fréquence cardiaque au repos  $< 50$  bpm, un bloc AV du deuxième degré [type Mobitz I] ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque. ... Une surveillance supplémentaire est recommandée chez les patients si, à la fin de la période de 4 heures : la fréquence cardiaque est  $< 45$  bpm ; la valeur de la fréquence cardiaque est celle la plus basse après l'administration de la dose, ce qui suggère que la diminution maximale de la fréquence cardiaque n'a peut-être pas encore eu lieu ; l'ECG révèle des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus ou l'intervalle QTc est  $\geq 500$  ms.

<sup>8</sup> La LEMP est une infection cérébrale opportuniste causée par le virus John Cunningham (VJC) qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui peut entraîner le décès ou un handicap sévère. Les symptômes typiques de la LEMP sont divers, évoluent en quelques jours ou semaines et comprennent une faiblesse unilatérale progressive ou une maladresse des membres, des troubles de la vision et des modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation provoquant une confusion et des changements de la personnalité.

de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  était de 0,2 % dans les études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12. Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

- **Élévation des enzymes hépatiques** : au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, des élévations de l'ALAT à 5 fois et 3 fois la LSN ou plus sont survenues respectivement chez 0,9 % et 4,0 % des patients traités par étrasimod. La majorité (75 %) des patients dont le taux d'ALAT était supérieur à 3 fois la LSN ont poursuivi le traitement par étrasimod avec des valeurs revenant à moins de 3 fois la LSN pendant le traitement. Globalement, le pourcentage d'arrêts du traitement en raison d'élévation des enzymes hépatiques a été de 0,4 % chez les patients traités par étrasimod.
- **Augmentation de la pression artérielle** : au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, les patients traités par étrasimod ont eu une augmentation moyenne d'environ 1 à 4 mm Hg de la pression artérielle systolique et d'environ 1 à 2 mm Hg de la pression artérielle diastolique. L'hypertension a été rapportée comme un effet indésirable chez 2,1 % des patients traités par étrasimod. Tous les événements ont été de sévérité légère à modérée.
- **Œdème maculaire** : les modulateurs du récepteur de la S1P, notamment l'étrasimod, ont été associés à un risque accru d'œdème maculaire. Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, un œdème maculaire a été rapporté chez 0,4 % des patients traités par étrasimod. Une évaluation ophtalmologique du fond d'œil, notamment de la macula, est recommandée chez tous les patients, peu avant le début du traitement et à tout moment, en cas de modification de la vision pendant le traitement par étrasimod. Il est recommandé que les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéïte ou de rétinopathie fassent l'objet d'une évaluation ophtalmologique peu avant l'instauration du traitement par étrasimod et qu'ils fassent l'objet d'évaluations de suivi pendant la durée du traitement.
- **Tumeurs malignes** : des cas de tumeurs malignes (notamment cutanées) ont été rapportés chez des patients traités par des modulateurs du récepteur de la S1P. En raison du risque potentiel de tumeurs cutanées malignes, les patients traités par étrasimod doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil sans protection. Les patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).
- **Femmes en âge de procréer** : l'étrasimod est contre-indiqué pendant la grossesse, et ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### 3.3.3 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de VELSIPITY (étrasimod) (version 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Oedème maculaire. Toxicité embry-fœtale.
<b>Risques importants potentiels</b>	Bradycardie symptomatique (y compris troubles de la conduction). Infections opportunistes graves. Malignité. Lésions hépatiques graves. Événements neurologiques de type SEPR ou convulsions.
<b>Informations manquantes</b>	Sécurité chez les patients âgés $\geq 65$ ans, en particulier en ce qui concerne les risques d'infections, d'événements cardiovasculaires et les affections oculaires.

### 3.4 Modification du parcours de soins

On ne dispose pas de donnée étayant un impact attendu sur le parcours de soins. VELSIPITY (étrasimod) est un médicament administré par voie orale et en une prise par jour. Parmi les alternatives, seuls les inhibiteurs de JAK [upadacitinib (RINVOQ), tofacitinib (XELJANZ) et filgotinib (JYSELECA) sont également administrés par voie orale. On ne dispose pas de données étayant un impact attendu sur le parcours de soins.

### 3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée (rectocolite hémorragique, RCH) :

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ELEVATE UC OLE	Etude en ouvert, évaluant le profil de sécurité et l'efficacité d'étrasimod jusqu'à 260 semaines de traitement chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère.	2027
GLADIATOR	Etude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 52 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'étrasimod chez des sujets atteints de RCH active modérée.	Q3 2024

Enfant et adolescent : Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Des études sont en cours dans la maladie de Crohn (étude CULTIVATE) et dans la dermatite atopique modérée à sévère (étude C5041005) indique le laboratoire.

## 4. Discussion

Sur la base des études disponibles, VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod), a démontré sa supériorité en comparaison au placebo dans deux études randomisées, en double aveugle, conduites chez des patients adultes atteints de RCH modérément sévère à sévère notamment en termes de rémission clinique après 12 semaines (deux études) et 52 semaines. La population évaluée a consisté en patients majoritairement naïfs (environ 2/3) et non naïfs (1/3) de traitement biologique ou anti-JAK, la population non naïve recoupant la population dans laquelle un remboursement est demandé. Les études étaient stratifiées sur ce critère.

Les résultats à 12 semaines montrent un effet significatif et cliniquement pertinent sur le critère principal et les critères secondaires clés (cliniquement pertinents) en population globale par rapport au placebo ce qui démontre l'activité intrinsèque : la différence est notable dans une étude (environ + 20%) mais modeste dans l'autre (environ + 10%) sans explication claire de cette différence. Les études de sous-groupes suggèrent par ailleurs une absence d'effet chez les patients ayant eu plus d'un traitement antérieur par biothérapie ou anti-JAK. Dans la population d'intérêt (« non naïfs », sous-groupe stratifié) les résultats apparaissent plus modestes (+ environ 15%) que chez les naïfs.

Une seule étude en traitement d'entretien a été réalisée ; à noter que seulement un patient de moins de 18 ans (17 ans) a été inclus dans cette étude (ELEVATE UC52 dans le groupe placebo (0,2%)). Il existe aussi une forte attrition (environ 50% des patients) possiblement en lien avec le choix du schéma de l'étude, si bien que l'évaluation finale n'a reposé que sur environ 200 des 432 patients inclus. L'analyse a été faite en ITT, les patients n'ayant pas complété l'étude étant considérés comme non réponders pour l'efficacité. Le résultat est significatif sur le critère principal et les critères secondaires clés dans la population globale et suggère là aussi un bénéfice plus important dans le sous-groupe de patients « naïfs ».

En l'absence de critères de qualité de vie dans les critères hiérarchisés de ces études, les données de qualité de vie sont exploratoires.

Les données de tolérance ne mettent pas en évidence de sur-risque d'effets indésirables graves de grade 3 ou plus, mais il existe une toxicité spécifique : lymphopénie (liée au mécanisme d'action de l'étrasimod), céphalées, troubles de la conduction à l'instauration du traitement nécessitant des précautions et une surveillance des patients. Il existe un risque infectieux et tumoral potentiel lié à l'action sur le trafic lymphocytaire encore incomplètement évalué du fait d'un faible nombre de patients traités (moins de 1 000) et du suivi limité y compris avec les études d'extension non comparatives.

La portée des résultats des études cliniques ELEVATE est limitée par les points suivants :

- L'essai ELEVATE UC 52 a utilisé un schéma « Treat-through » avec évaluation de l'efficacité à l'issue de la période de 40 semaines de traitement d'entretien sans re-randomisation entre traitement à l'essai et placebo à l'issue de la période d'induction de 12 semaines. Cette période d'induction est longue (périodes de 8 semaines pour les essais STELARA, XELJANZ, RINVOQ, de 10 semaines pour JYSELECA et ZEPOSIA, de 12 semaines pour OMVOH). Ce type de schéma n'a été utilisé qu'à deux reprises dans la RCH [essai ACT 1 ayant évalué l'infliximab en 2005 (Rutgeerts P Et al NEJM 2005 ;353:2462-76) et essai ULTRA 2 ayant évalué l'adalimumab (Sandborn WJ et al. Gastroenterology 2012;142:257-65). Avec cette approche, il peut exister un nombre plus important d'abandons dans le groupe placebo mais tous les patients répondeurs ou non-répondeurs contribuent à la puissance statistique de l'essai. Dans ELEVATE UC 52, dans le groupe placebo 124 des 144 patients ont terminé la semaine 12 puis 78 ont arrêté avant la semaine 52 (dont 71 pour aggravation de la maladie) ce qui aboutit à 46 patients (32%) ayant terminé l'essai. Dans le groupe étrasimod, 265 des 289 patients ont terminé la semaine 12 puis 104 ont arrêté avant la semaine 52 (dont 79 pour aggravation de la maladie), ce qui aboutit à 161 patients (55%) ayant terminé l'essai. Ce schéma d'étude sans re-randomisation se rapproche plus de la vie réelle et permet de mettre en évidence les répondeurs tardifs après S12, le pourcentage de patients en rémission clinique passant de 27% à 32%. Pour le traitement d'entretien, en revanche, il est quasiment impossible de comparer les résultats de cet essai avec ceux des essais récents des anti-IL23 ou anti JAK. Il n'est pas davantage possible de déterminer s'il est possible de réduire la dose en entretien ou d'arrêter le traitement en cas de rémission.
- Dans les deux essais ELEVATE, les critères d'inclusion ont été plus larges que dans les essais vus récemment dans l'indication RCH :
  - **L'âge à l'inclusion a été abaissé à 16 ans mais il n'y a que 3 patients de 16 à 18 ans dans les deux études ELEVATE.**
  - Le point essentiel est « l'échec » des traitements en cours. Les patients en échec des traitements approuvés pour la RCH pouvaient n'avoir reçu qu'un salicylé. Deux fois plus de patients avaient reçu des corticoïdes que d'azathioprine, ce qui laisse présager une absence d'optimisation en cas de cortico-résistance.

- Les essais permettaient d’inclure des patients ayant des rectites isolées (<10cm) qui relèvent essentiellement de traitements locaux (5-ASA, budésônide). Le dossier n’isole pas ce sous-groupe qui représente environ 7% des patients et ne permet pas de déterminer l’efficacité dans cette situation clinique particulière. Les résultats dans les rectites ont cependant fait l’objet d’une publication récente en ligne (Peyrin-Biroulet L et al. J Crohns Colitis 2024 Apr13) qui collige les résultats de 64 patients à S12 et de 36 patients à S52 avec des améliorations significatives pour la rémission clinique, l’amélioration endoscopique à la semaine 12, mais sans précision sur le sous-groupe des patients exposés aux biothérapies.
- La demande du laboratoire pour la prise en charge est plus restreinte que l’indication AMM ; elle concerne le traitement de la recto-colite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents à partir de 16 ans en échec des traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF et au védolizumab. Cependant dans ce sous-groupe, non obtenu par stratification de la randomisation, on ne dispose que d’analyses sur de petits effectifs et aucun calcul de puissance n’a été fait. A la fin de l’essai ELEVATE UC 52, les groupes sont constitués de 46 patients pour le groupe placebo et de 161 patients pour le groupe étrasimod. Dans les analyses en sous-groupes des essais ELEVATE UC 12 et 52 les résultats obtenus par l’étrasimod apparaissent nettement inférieurs chez les patients ayant reçu antérieurement une biothérapie. Ces résultats peuvent être non significatifs ou impossibles à évaluer en raison du manque de puissance statistique. Ils sont synthétisés dans le tableau suivant :

Critère évalué	ELEVATE UC 12	ELEVATE UC 52	ELEVATE UC 52
	Semaine 12	Semaine 12	Semaine 52
<b>Naïfs biothérapie/anti-JAK</b>	<b>N=236</b>	<b>N=304</b>	<b>N=304</b>
Rémission clinique	*Sig	Sig	Sig
Rémission symptomatique	Sig	Sig	Sig
Amélioration endoscopique	Sig	Sig	Sig
Rémission clinique soutenue	ND	ND	Sig
Rémission clinique sans corticoïdes	ND	ND	Sig
<b>Exposés biothérapie/anti-JAK</b>	<b>N=118</b>	<b>N=129</b>	<b>N=129</b>
Rémission clinique	NS	NS	Sig
Rémission symptomatique	Sig	NS	NS
Amélioration endoscopique	NS	Sig	Sig
Rémission clinique soutenue	ND	ND	NS
Rémission clinique sans corticoïdes	ND	ND	Sig

\*sig : différence statistiquement significative. NS : différence non statistiquement significative. ND : non déterminé

Il n’y a pas eu d’essai spécifique chez les patients en échec de biothérapie. Au total, moins de 40% des patients inclus avaient reçu une biothérapie alors que les essais ont eu lieu 20 ans après la démonstration de l’efficacité de l’infliximab.

**En conclusion, une activité intrinsèque de l’étrasimod (VELSIPITY) versus placebo dans la RCH modérée à sévère de l’adulte est établie, avec une taille d’effet modeste à modérée pour l’induction de la réponse dans la RCH, et dans le traitement d’entretien sur la base d’une seule étude. Mais on ne dispose pas de donnée de comparaison directe ou indirecte versus ses comparateurs cliniquement pertinents.**

**Le profil de tolérance est acceptable mais doit faire l’objet d’une vigilance compte-tenu du mécanisme d’action et du faible recul.**

L'étrasimod n'a pas d'avantage évident par rapport aux autres médicaments disponibles en dehors de la voie orale (comme pour les anti-JAK). Son intérêt chez les patients lourdement pré-exposés est incertain du fait de la nature exploratoire des résultats, notamment en 3<sup>ème</sup> ligne après au moins un anti-TNF et/ou le védolizumab (ce qui fait l'objet de la demande de remboursement). Le bénéfice clinique attendu chez ces patients semble plus faible que chez les patients naïfs (voire absent chez ceux pré-exposés à plusieurs traitements).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie chez l'adulte et l'adolescent.

## 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

VELSIPITY (étrasimod) constitue dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère une alternative en 3<sup>ème</sup> ligne de la stratégie thérapeutique chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti- TNF $\alpha$  et au védolizumab.

### 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 en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Gravité : 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique à visée symptomatique de la RCH et à visée préventive des récurrences.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'étrasimod est faible dans la population revendiquée pour la prise en charge de 3<sup>ème</sup> ligne et reste à établir en 2<sup>ème</sup> ligne.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses en 2<sup>ème</sup> ligne et en 3<sup>ème</sup> ligne. Or la place de l'étrasimod reste à établir en 2<sup>ème</sup> ligne et est mal établie (résultats exploratoires portant sur un faible nombre de patients) en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

## → 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, notamment en 3<sup>ème</sup> ligne,
- de la réponse au besoin identifié compte tenu :
  - d'une taille d'effet en comparaison au placebo au mieux modérée sur la rémission clinique,
  - de l'absence de comparaison aux alternatives médicamenteuses de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne,
  - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage,

VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) 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 VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé, 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-TNF $\alpha$  et au védolizumab ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.**

**La Commission donne un avis :**

- **favorable à l'inscription de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables au assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans et aux posologies de l'AMM uniquement « 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 $\alpha$  et au védolizumab » ;**
- **défavorable à l'inscription de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables au assurés sociaux et sur la liste des spécialités a réées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30%.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données des deux études pivots de phase III ELEVATE UC12 et ELEVATE UC52, qui, bien que comparatives et randomisées, ont été réalisées en comparaison au placebo alors qu'une comparaison de l'étrasimod (VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé) avec un comparateur cliniquement pertinent tant en 2<sup>ème</sup> ligne (anti-TNF, védolizumab) qu'en 3<sup>ème</sup> ligne (notamment



ustékinumab) de traitement, était possible mais non réalisée par le laboratoire, et de la réalisation inhabituelle d'une seule étude en traitement d'entretien,

- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance permettant d'estimer l'efficacité relative et l'apport éventuel de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) par rapport à ces comparateurs cliniquement pertinents,
- de l'efficacité mal établie de l'étrasimod (VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé) chez les patients relevant de la 3ème ligne de traitement et qui font l'objet de la demande de prise en charge par le laboratoire (analyse exploratoire dans un sous-groupe avec un faible effectif),
- du profil de tolérance de l'étrasimod (VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé) établi sur la base d'une exposition limitée,

**la Commission considère que VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

## 5.5 Population cible

### Définition

La population cible de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) correspond selon l'indication AMM aux adultes et adolescents de 16 ans et plus 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 VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod) dans le périmètre d'indication remboursable selon l'avis de la Commission est celle des adultes et adolescents de 16 ans et plus 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 $\alpha$  et au védolizumab.

### 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 07/01/2015, la population cible de STELARA (ustékinumab) dans la RCH active modérée à sévère chez les patients en échec au traitement conventionnel et au traitement biologique (anti-TNF $\alpha$  et védolizumab) serait inférieure à 10 000 patients. Celle des patients en échec des immunosuppresseurs, corticoïdes, des anti-TNF $\alpha$  et du védolizumab est moindre et serait de l'ordre de 5 000 patients.
- ➔ En faisant l'hypothèse que la prise en charge dans la RCH est stable, le nombre de patients concernés en 3ème ligne de traitement peut être approché par les données de population des bases de données de l'Assurance Maladie comme le nombre de patients en Affection Longue Durée, ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutive » laquelle recensait 166 560 patients pour le régime général en 2017 et dont l'incidence est de 17 270 patients par an. Par ailleurs, la croissance moyenne de la prévalence entre 2013 et 2017 a été de 4% et celle de l'incidence de 7,3%. En France, la RCH représente environ 40% des MICI ; aucune donnée épidémiologique française ne permet d'estimer la part des formes modérées à sévères en échec des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs. Selon les avis d'experts, 15% des RCH relèveraient d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ .

## Conclusion

La population cible de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé (étrasimod), 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-TNF $\alpha$  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-TNF $\alpha$  bénéficiera de diverses stratégies, actuellement mises en place en pratique clinique courante, d'optimisation de leurs traitements anti-TNF $\alpha$  : augmentation des doses ou de la fréquence d'administration, ajout d'immunosuppresseurs, changement d'anti-TNF $\alpha$  et certains patients seront orientés vers la chirurgie.

D'autres 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-TNF $\alpha$  et au védolizumab (ENTYVIO), soit au maximum 5 000 adultes.

**La population cible est estimée à 5 000 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet (cf. 3.5 Programme d'études).

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

**Le conditionnement en boîte de 28 comprimés de VELSIPITY 2 mg, comprimé pelliculé, n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.**

La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.