

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

#### Arrêté du 28 janvier 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2100431A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,  
Vu le code de la santé publique ;  
Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;  
Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale ;  
Vu l'arrêté du 28 novembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;  
Vu les avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour TALTZ figure en annexe II du présent arrêté.

**Art. 2.** – La fiche d'information thérapeutique relative à TALTZ qui figurait en annexe II de l'arrêté du 28 novembre 2016 susvisé est abrogée.

**Art. 3.** – Le présent arrêté sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 28 janvier 2021.

*Le ministre des solidarités  
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
N. LABRUNE*

*Le ministre de l'économie,  
des finances et de la relance,  
Pour le ministre et par délégation :*

*Le sous-directeur  
du financement  
du système de soins,  
N. LABRUNE*

*La sous-directrice de la politique  
des produits de santé et de la qualité  
des pratiques et des soins,  
H. MONASSE*

#### ANNEXES

##### ANNEXE I

*(Extensions d'indications)*

La prise en charge des spécialités ci-dessous est étendue aux indications suivantes :

#### **Spondyloarthrite axiale (SpAax) :**

– *Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique)*

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

– *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)*

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Code CIP	Présentation
34009 300 607 9 7	TALTZ 80 mg (ixekizumab), solution injectable en seringue pré-remplie (B/1) (laboratoires LILLY FRANCE SAS)
34009 300 607 5 9	TALTZ 80 mg (ixekizumab), solution injectable en stylo pré-rempli (B/1) (laboratoires LILLY FRANCE SAS)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

## ANNEXE II

### FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

#### TALTZ (ixekizumab)

(Laboratoire LILLY FRANCE SAS)

#### Médicament d'exception

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

Boîte de 1 (CIP : 34009 300 607 5 9)

Boîte de 2 (CIP : 34009 300 607 6 6)

TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue pré-remplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 300 607 9 7)

Boîte de 2 (CIP : 34009 300 608 0 3)

#### 1. Indications remboursables (\*)

##### Psoriasis en plaques chronique sévère

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.

##### Rhumatisme psoriasique actif

1. TALTZ seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD [1]).

##### Spondyloarthrite axiale (SpAax) (Boîtes de 1 uniquement)

- *Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique) :*

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

- *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) :*

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

#### 2. Conditions de prescription et de délivrance (\*\*)

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

### 3. Modalités d'utilisation (\*\*)

Voir RCP.

### 4. Stratégie thérapeutique (\*)

#### 4.1. Psoriasis en plaques

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine, de l'aprémilast et des traitements systémiques biologiques (TNF $\alpha$  et inhibiteurs d'interleukines).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

L'aprémilast peut être utilisé en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

Les données cliniques disponibles pour l'aprémilast ne permettent pas de le situer par rapport aux traitements systémiques biologiques.

Les anti-TNF $\alpha$  (étanercept, infliximab, adalimumab), l'ustékinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 et les inhibiteurs de l'interleukine IL-17 (le brodalumab [2], le sécukinumab et l'ixékizumab), doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies 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.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

#### 4.2. Rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Sa prise en charge associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Parmi les traitements de fond (DMARD), on distingue les traitements de fond conventionnels qui sont le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine (hors AMM) et, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à ces derniers, les traitements de fond biologiques (3) qui sont les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines.

Les cinq anti-TNF actuellement disponibles, l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, ont une AMM dans le traitement du RP. On ne dispose pas d'élément permettant de les hiérarchiser compte tenu de l'absence de données de comparaison directe. En cas d'échec à un anti-TNF, le recours à un autre anti-TNF doit être envisagé.

Parmi les inhibiteurs des interleukines, l'ustékinumab, anti-IL 12 et 23 dispose d'une AMM dans le RP uniquement en cas d'échec des traitements de fond non biologiques et deux anti-IL 17 A, le sécukinumab et l'ixékizumab disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond.

Lorsque les traitements biologiques ne sont pas envisagés, on dispose de l'aprémilast, traitement systémique appartenant à la classe des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (PDE4), administré par voie orale.

#### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA) et le sécukinumab (anti-IL 17 A, COSENTYX), la Commission de la transparence ne peut préciser la place de l'ixékizumab (anti-IL 17 A, TALTZ) par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de biothérapie c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques compte tenu de l'absence de données comparatives.

Compte tenu du recul d'environ 15 ans (AMM de l'étanercept datant de 2003) et de la démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, la Commission considère que lorsqu'un traitement par biothérapie est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixékizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>re</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

#### 4.3. *Spondyloarthrites axiales (SpAax)*

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société française de rhumatologie (SFR) en 2018 (4).

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1<sup>re</sup> ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (5) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

En 2<sup>e</sup> ligne, les biomédicaments (bDMARD) (6) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS (7). Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab [8]) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR4, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

##### **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

La place de TALTZ (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2<sup>e</sup> intention après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers en 1<sup>re</sup> intention, et alors que l'étude COAST-V avait prévu un groupe de traitement par adalimumab,
- et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF.

La Commission souligne que TALTZ (ixékizumab) dispose de données robustes spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec aux anti-TNF (étude COAST-W), contrairement à COSENTYX (sécukinumab).

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre TALTZ (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab).

## 5. SMR/ASMR (\*)

### 5.1. *Psoriasis en plaques*

La CT a évalué ce médicament le 05/10/2016. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### **Service médical rendu**

Le service médical rendu par les spécialités TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli et solution injectable en seringue pré-remplie est important 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.

Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.

#### **Amélioration du service médical rendu**

Du fait :

- d'une quantité d'effet importante similaire à celle observée avec COSENTYX, autre inhibiteur de l'IL-17,

- d'une supériorité démontrée par rapport à ENBREL et STELARA,
- d'une tolérance similaire à celles de STELARA et de COSENTYX, à l'exception des réactions au site d'injection,
- de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX,

TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX 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.

### 5.2. Rhumatisme psoriasique

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 4 avril 2018. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### Service médical rendu

Le service médical rendu par les spécialités TALTZ est modéré dans l'indication de l'AMM à savoir : « TALTZ seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD) ».

#### Amélioration du service médical rendu

En l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

### 5.3. Spondyloarthrite axiale (SpAax)

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 16 septembre 2020. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### Service médical rendu

##### *Spondylarthrite ankylosante*

Le service médical rendu par TALTZ (ixékizumab) est important dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

##### *Spondyloarthrite axiale non radiographique*

Le service médical rendu par TALTZ (ixkizumab) est modéré dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

#### Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- du bénéfice clinique démontré versus placebo dans les études COAST-X, COAST-V et COAST-W en termes de taux de répondeurs ASAS40 (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie,

mais,

- de l'ampleur modeste de ce bénéfice chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et
- de l'absence de comparaison aux anti-TNF dans les 2 indications alors que celle-ci était réalisable,

la Commission de la transparence considère que TALTZ (ixékizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF, chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS, au même titre que COSENTYX (sécukinumab).

## 6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût du traitement :

N° CIP	Présentation	PPTC
34009 300 607 9 7	TALTZ 80 mg (ixekizumab), solution injectable en seringue pré-remplie (B/1) (laboratoires LILLY FRANCE SAS)	920,80 €
34009 300 608 0 3	TALTZ 80 mg (ixekizumab), solution injectable en seringue pré-remplie (B/2) (laboratoires LILLY FRANCE SAS)	1807,25 €
34009 300 607 5 9	TALTZ 80 mg (ixekizumab), solution injectable en stylo pré-rempli (B/1) (laboratoires LILLY FRANCE SAS)	920,80 €
34009 300 607 6 6	TALTZ 80 mg (ixekizumab), solution injectable en stylo pré-rempli (B/2) (laboratoires LILLY FRANCE SAS)	1807,25 €

Taux de remboursement : 65 %

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

(\*) Cf. avis de la CT du 05/10/2016, du 04/04/2018 et du 16/09/2020, consultables sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267)

(\*\*) Cf. RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Base de données publique des médicaments :

<http://www.medicaments.gouv.fr>

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

La Haute Autorité de santé, DEMESP, 5, avenue du Stade de France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.

(1) Disease-modifying antirheumatic drug.

(2) Via l'inhibition du récepteur A de l'IL-17.

(3) Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

(4) Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, *Joint Bone Spine* 2018 ; 85 : 275-284.

(5) csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond conventionnel.

(6) bDMARD : Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond biologique (biothérapie). Il s'agit d'une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

(7) Selon les recommandations de la SFR, la réponse insuffisante aux AINS peut être définie comme une persistance de la symptomatologie malgré l'utilisation d'au moins 2 molécules de classe différente prises durant au moins 15 jours chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires, ou une activité persistante de la maladie (BASDAI  $\geq$  4/10 ou ASDAS  $\geq$  2,1).

(8) A noter que l'infliximab ne dispose pas d'AMM dans la spondyloarthrite axiale non radiographique.