

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
5 octobre 2016***ixekizumab***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)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	<b>L04AC13 (immunosuppresseur inhibiteur d'interleukine)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« TALTZ est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	25/04/2016 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseur L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur des interleukines L04AC13 ixekizumab

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités TALTZ 80 mg sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités.

Le principe actif de TALTZ 80 mg est l'ixekizumab, un anticorps monoclonal qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A). L'IL-17A intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales, elle est impliquée dans la pathogénèse du psoriasis en étant surexprimée dans la peau lésionnelle des patients atteints de psoriasis en plaques.

L'ixekinumab est le deuxième inhibiteur d'IL-17 après le sécukinumab (COSENTYX).

L'indication validée par l'AMM de TALTZ 80 mg permet, comme celle de COSENTYX, son utilisation en cas d'échec des seuls traitements topiques alors que les autres médicaments biologiques (anti-TNF $\alpha$ , ustekinumab) ont une AMM dans le traitement du psoriasis modéré à sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont le méthotrexate et la ciclosporine, ou la puvathérapie.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TALTZ est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

## 04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'*épiderme*, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine ou l'aprémilast et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukine, l'ustekinumab (inhibiteur des IL-12/IL-23) et le secukinumab (inhibiteur de l'IL-17A, non remboursable à ce jour).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Il existe donc un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication et d'intolérance aux traitements disponibles.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Selon l'indication de l'AMM, les comparateurs pertinents de TALTZ sont les autres traitements systémiques du psoriasis.

Spécialité Spécialité Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>Antinéoplasique analogue de l'acide folique : méthotrexate</b>					
<b>LEDERTREXATE</b> Méthotrexate <i>Biodim</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.	18/11/2009 (extension d'indication)	Important	Dans le traitement du psoriasis, les spécialités injectables LEDERTREXATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate notamment les spécialités METHOTREXATE BELLON.	Oui
<b>METOJECT</b> Méthotrexate <i>Nordic Pharma</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.	09/05/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate. La Commission souligne que METOJECT a la particularité de permettre une administration par voie sous cutanée et de ne pas nécessiter une préparation extemporanée par un personnel qualifié. (10/05/2006)	Oui
<b>NOVATREX</b> Méthotrexate <i>Pfizer</i> et ses génériques	Traitement du psoriasis de l'adulte : . psoriasis en grandes plaques, étendu (supérieur à 50 % de la surface corporelle) et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes) . érythrodermie psoriasique . éventuellement psoriasis pustuleux généralisé.	20/11/2013 (renouvellement d'inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu importante de type II (par rapport au traitement habituel du psoriasis sévère) (08/07/1992).	Oui

Rétinoïde systémique					
<b>SORIATANE</b> Acitrétine <i>Actavis France</i>	Traitement des formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	15/10/2014 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui
Immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine : ciclosporine					
<b>NEORAL et SANDIMMUM</b> Ciclosporine <i>Novartis Pharma</i>	Traitement des formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate).	11/04/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	L'apport thérapeutique de NEORAL/SANDIMMUM est important dans les psoriasis sévères, en dernier recours. Il en résulte une amélioration du service médical rendu de niveau II.	Oui
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4					
<b>OTEZLA</b> Aprémilast <i>Celgene</i>	Traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).	02/12/2015 (inscription)	Modéré	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui
Immunosuppresseur anti-TNFα					
<b>ENBREL</b> Etanercept <i>Pfizer</i>	<b><u>Psoriasis en plaques</u></b> Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.  <b><u>Psoriasis en plaques de l'enfant</u></b> Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	02/10/2013 (renouvellement de l'inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.  Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.  SMR <u>modéré</u> chez l'enfant à partir de 8 ans et l'adolescent dans l'extension d'indication.	Sans objet	Oui

<p><b>BENEPALI</b> Etanercept</p> <p><i>Biogen</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie</p>	<p>02/03/2016 (Inscription)</p>	<p>Dans le traitement du psoriasis, le SMR est important chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Il est insuffisant pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).</p>	<p>Oui</p>
<p><b>HUMIRA</b> Adalimumab</p> <p><i>Abbvie</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés</p>	<p>22/06/2016 (révision)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u>.</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Oui</p>

<b>REMICADE</b> Infliximab  MSD	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.  Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
<b>INFLECTRA</b> Infliximab  Hospira	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	15/10/2014 (inscription)	SMR <u>important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
<b>REMSIMA</b> Infliximab  Celtrion	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	29/10/2014 (inscription)	SMR <u>important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou <u>intolérants à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui

<p><b>FLIXABI</b> Infliximab</p> <p><i>Biogen</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie</p>	<p>29/06/2016 (inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.</p>	<p>Non</p>
<b>Immunosuppresseur inhibiteur d'interleukines</b>					
<p><b>STELARA</b> Ustekinumab (anti IL12/IL-23)</p> <p><i>Janssen-Cilag</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).</p>	<p>16/03/2016 (renouvellement d'inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u>, chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Oui</p>

<p><b>COSENTYX</b> Secukinumab (anti-IL-17)</p> <p><i>Novartis Pharma</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>	<p>05/10/2016 (nouvel examen)</p>	<p>Le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est <u>important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>et aux posologies de l'AMM. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>	<p>COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>	<p>Oui</p>
---	---	---------------------------------------	---	--	------------

## 06.2 Autres technologies de santé

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants).  
Photothérapie UVB.

### ► Conclusion

Au regard de la stratégie thérapeutique actuellement validée, les anti-TNF $\alpha$  (ENBREL, HUMIRA, REMICADE, BENAPALI, REMSIMA, INFLECTRA et FLIXABI), l'ustekinumab (STELARA) et le secukinumab (COSENTYX) sont les comparateurs cliniquement pertinents. Ils sont prescrits en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques non biologiques.

COSENTYX, autre inhibiteur de l'IL-17, est le comparateur cliniquement pertinent le plus proche.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Grande-Bretagne	En cours	
Autriche	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Danemark	En cours	
Canada	En cours	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques d'efficacité et de tolérance de phase III<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>, randomisée en double aveugle :

- UNCOVER 1 : versus placebo,
- UNCOVER 2 : versus placebo et étanercept,
- UNCOVER 3 : versus placebo et étanercept,

Par ailleurs, le laboratoire a fourni :

- les résultats intermédiaires à 12 semaines (évaluation du critère principal) d'une étude de phase IIIb de 52 semaines comparant l'ixekizumab à l'ustekinumab (étude RHBS)
- une étude de comparaison indirecte (méta-analyse en réseau) versus adalimumab, étanercept, infliximab, ustekinumab et secukinumab<sup>6</sup>.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etudes pivots de l'AMM : UNCOVER 1, 2 et 3

Les mêmes critères de jugement ont été utilisés dans ces 3 études. Leurs définitions sont données en annexe de ce document.

Seuls les résultats relatifs à la posologie validée par l'AMM seront décrits.

##### 8.1.1.1 Etude versus placebo

	<b>Etude UNCOVER 1 Versus placebo</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>Démontrer, après 12 semaines de traitement la supériorité de l'ixekizumab par rapport au placebo, sur les co-critères principaux de réponse PASI 75 et de réponse sPGA de niveau 0 ou 1, chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.</b>
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo (double placebo), d'une durée totale de 264 semaines.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Age <math>\geq</math> 18 ans,</li><li>▪ Psoriasis chronique en plaques modéré à sévère ayant été confirmé 6 mois au moins avant l'inclusion,</li><li>▪ Candidats à un traitement systémique et/ou à la photothérapie,</li><li>▪ Psoriasis d'intensité modérée à sévère : BSA <math>\geq</math>10 %, sPGA* <math>\geq</math> 3, PASI <math>\geq</math> 12</li></ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Autres types de psoriasis (psoriasis pustuleux, érythrodermique, en goutte, ou encore psoriasis induit par un traitement médicamenteux)</li><li>▪ Poussée cliniquement significative de psoriasis au cours des 12 semaines précédant l'inclusion</li><li>▪ Traitement systémique non biologique ou traitement par photothérapie au cours</li></ul>

<sup>1</sup> Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet 2015;386:541-51.

<sup>2</sup> Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016;375:345-356. DOI: 10.1056/NEJMoa1512711

<sup>3</sup> Armstrong AW, Lynde CW, McBride SR et al. Effect of Ixekizumab Treatment on Work Productivity for Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Analysis of Results From 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials.. JAMA Dermatol. 2016;152:661-9. doi: 10.1001/jamadermatol.

<sup>4</sup> Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH et al. Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. [Review]. Dermatology And Therapy 2016;6:25-37.

<sup>5</sup> Farahnik B, Beroukhim K, Nakamura M et al. Anti-IL-17 Agents for Psoriasis: A Review of Phase III Data. J Drugs Dermatol 2016;15:311-6,

<sup>6</sup> Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Dias, S. et al. s.l. : Statist. Med., 2010, Vol. 29, pp. 932-944.

	<p>des quatre semaines précédant l'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients ayant reçu un traitement biologique et n'ayant pas respecté une période de <i>washout</i> précédant l'inclusion, d'une durée minimale de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 jours pour l'étanercept,</li> <li>- 60 jours pour l'infliximab, l'adalimumab, ou l'alefacept,</li> <li>- 90 jours pour le golimumab,</li> <li>- 8 mois pour l'ustekinumab,</li> <li>- 12 mois pour le rituximab ou l'efalizumab,</li> <li>- 5 fois la valeur de la demi-vie pour tout autre agent biologique</li> </ul> </li> <li>▪ Patients ayant été vaccinés par vaccin vivant atténué au cours des 12 semaines précédant l'inclusion, ou devant se faire vacciner par un vaccin vivant atténué au cours de l'étude ou dans les 12 mois après le fin du traitement, ou ayant participé à une étude clinique pour un vaccin dans les 12 mois précédant l'inclusion</li> <li>▪ Patients ayant été vaccinés par le BCG dans les 12 mois précédant l'inclusion ou devant se faire vacciner au cours de l'étude ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement</li> <li>▪ Maladie lymphoproliférative/pathologie maligne active (ou un antécédent)</li> <li>▪ Pathologie non contrôlée - susceptible de faire prendre un risque inacceptable au patient -, d'origine : cardio-vasculaire, respiratoire, hépatique, rénale, gastro-intestinale, hématologique, neurologique, psychiatrique</li> <li>▪ Décompensation d'une pathologie cardiaque dans les 12 semaines précédant l'inclusion (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, autre pathologie cardiaque sévère)</li> <li>▪ Pathologie psychiatrique non contrôlée, antécédent de tentative de suicide, score de 3 à l'item 12<sup>7</sup> du score QIDS-SR16 lors de la phase de sélection, et à l'inclusion, patient jugé à risque suicidaire par l'investigateur.</li> <li>▪ Infection grave ou immunodéprimés connus</li> <li>▪ Patients présentant, ou ayant présenté, dans les 4 semaines précédant l'inclusion, une infection qui pourrait faire courir un risque d'immunosuppression non acceptable</li> </ul>	
<b>Groupes de traitement</b>	<p><u>Phase d'induction :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ixekizumab 80 mg Q2W</b></li> <li>▪ Ixekizumab 80 mg Q4W (non validé par l'AMM)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	<p><u>Phase de maintenance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ixekizumab 80 mg Q4W</b></li> <li>▪ Ixekizumab 80 mg Q12W (non validé par l'AMM)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p><u>Phase d'induction (12 semaines) :</u> Les patients ont été randomisés entre trois groupes de traitement selon un ratio de 1:1 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Ixekizumab 80 mg Q2W<sup>8</sup></b></li> <li>▪ Ixekizumab 80 mg Q4W<sup>9</sup> (non validé par l'AMM)</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	<p><u>Phase de maintenance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A la fin de la semaine 12, les patients « répondeurs »<sup>10</sup> sous ixekizumab ont été re-randomisés en 3 groupes de traitement (population principale) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ixekizumab 80 mg Q4W</b></li> <li>- Ixekizumab 80 mg Q12W (non validé par l'AMM)</li> <li>- <b>Placebo</b></li> </ul> </li> <li>▪ Patients non re-randomisés<sup>11</sup> (population secondaire) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients répondeurs au placebo</li> </ul> </li> </ul>

<sup>7</sup> Pensées de mort ou de suicide :

0 Je ne pense ni au suicide ni à la mort.

1 J'ai l'impression que la vie est vide ou je me demande s'il vaut la peine de vivre.

2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs minutes.

3 Je pense au suicide ou à la mort de façon assez détaillée plusieurs fois par jour, ou j'ai fait des plans précis de suicide, ou j'ai réellement tenté de m'enlever la vie.

<sup>8</sup> 80 mg Q2W = dose initiale de 160 mg (2 injections SC à la semaine 0), suivie d'1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines au cours de la période d'induction.

<sup>9</sup> 80 mg Q4W = dose initiale de 160 mg (2 injections SC à la semaine 0), suivie d'1 injection SC de 80 mg toutes les 4 semaines au cours de la période d'induction.

<sup>10</sup> Patients ayant atteint un score sPGA = 0 ou 1, avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport au sPGA mesuré à l'inclusion = population principale

<sup>11</sup> Patients non répondeurs ixekizumab (sPGA > 1) et patients traités par placebo au cours de la période d'induction = population secondaire

		<p>ont été traités par placebo<sup>12</sup> ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients non répondeurs (sous ixekizumab et sous placebo) ont été traités par ixekizumab 80 mg Q4W</li> <li>▪ A tout moment de la période de maintenance, <b>lorsqu'un patient rechutait</b><sup>1314</sup>, il basculait systématiquement dans le groupe de traitement ixekizumab 80 mg Q4W<sup>15</sup>.</li> </ul>
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	Ordre hiérarchique d'analyse :	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>sPGA</b> : pourcentage de répondeurs sPGA (0,1) à 12 semaines (S12) et dont le sPGA s'est amélioré d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.</li> <li>2. <b>PASI*</b> : pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion</li> </ol>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<u>Critères secondaires majeurs, à 12 semaines (ordre hiérarchique d'analyse) :</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réponse à 12 semaines évaluée successivement par la proportion de patients ayant atteint : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un score sPGA (0)</li> <li>- un score PASI 90</li> <li>- un score PASI 100</li> </ul> </li> <li>▪ score de qualité de vie : DLQI*</li> <li>▪ score de prurit : Itch NRS*</li> <li>▪ score NAPSI* (évaluant l'efficacité du traitement pour le psoriasis des ongles),</li> </ul> <p><u>Parmi les autres critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ scores de localisations particulières (PSSI pour le psoriasis du cuir chevelu, PPASI* pour le psoriasis palmo-plantaire)</li> <li>▪ Proportion de patients maintenant un score sPGA (0,1) à 60 semaines, parmi les patients répondeurs sous ixekizumab à 12 semaines</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 1 296 patients sur la base des hypothèses suivantes :	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomisation selon un ratio 1 :1 :1 entre les bras ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W et placebo ;</li> <li>▪ Risque d'erreur <math>\alpha = 0,025</math> (test de Fisher bilatéral) ;</li> <li>▪ Taux de réponse à 12 semaines (respectivement sPGA (0,1) et PASI 75) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 %-70 % pour les deux groupes traités par ixekizumab</li> <li>- 10 %-10 % pour le groupe traité par placebo ;</li> </ul> </li> <li>▪ Puissance &gt; 99 % pour démontrer une supériorité de l'ixekizumab (toutes les 2 et toutes les 4 semaines) par rapport au placebo pour le sPGA (0,1) et pour le score PASI 75 à la semaine 12.</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	Les analyses d'efficacité ont été effectuées en intention de traiter (ITT, «Intent to Treat») sur les 1 296 patients randomisés.	<p>Les facteurs de stratification de la randomisation ont été : la région géographique (Amérique du Nord vs. autre), la prise préalable d'un traitement systémique non biologique (réponse insuffisante, CI ou intolérance à moins de 3 ou à au moins 3 traitement systémiques non biologiques), la catégorie de poids à l'inclusion (<math>\geq 100</math> kgs vs. &lt; 100 kgs).</p> <p><b>Une procédure de tests hiérarchisés - « gatekeeping testing strategy » - a été utilisée pour les analyses d'efficacité. Une liste hiérarchique de tests a été établie,</b></p>

<sup>12</sup> Toutes les 4 semaines

<sup>13</sup> Une rechute, lors de la période 3, était définie comme un score sPGA  $\geq 3$  au cours d'une visite au moins, indépendamment du score PASI

<sup>14</sup> Population des "rechuteurs" en maintenance : population définie comme les patients qui étaient répondeurs à la semaine 12 (patients qui ont atteint un sPGA (0,1) à la semaine 12 quel que soit le groupe de traitement au cours de la période d'induction) et qui ont rechuté, (sPGA  $\geq 3$ , quel que soit le moment de la phase de maintenance, période de maintenance)

<sup>15</sup> Quel que soit le groupe de traitement (ixekizumab ou placebo)

	<p>allant du premier objectif principal au dernier objectif secondaire majeur.</p> <p>Cette procédure a permis de garantir un risque global de première espèce <math>\alpha</math> bilatéral égal à 0,05 ; et d'effectuer une inférence simultanée sur tous les critères de jugement primaires et secondaire majeurs.<sup>16</sup></p> <p><b>Gestion des données manquantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Variables catégorielles</u> : ont été considérés comme non-répondeurs (NRI analysis, (Non-Responder Imputation analysis) les patients n'ayant pas atteint les critères de réponse clinique (PASI/sPGA), les patients ayant des données manquantes, les patients ayant arrêté le traitement quelle qu'en soit la raison, ainsi que les patients pour lesquels manquait au moins une observation.</li> <li>▪ <u>Variables continues</u> : les données manquantes ont été imputées par projection de la dernière valeur observées (LOCF : Last Observation Carried Forward).</li> </ul>
--	--

\* : voir définition en annexe

## **Résultats de l'étude UNCOVER 1 :**

### **► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Un total de 1 296 patients a été randomisé dont 433 dans le groupe ixekizumab Q2W, 432 dans le groupe ixekizumab Q4W et 431 dans le groupe placebo.

Parmi ces patients, 94,9 % ont terminé la phase d'induction et 84,0 % ont terminé la phase de maintenance.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés de 45,7 ans en moyenne, majoritairement des hommes (68,1 %).

Leur psoriasis était modéré à sévère avec un sPGA moyen de 3,6 (48,8 % des patients avec un sPGA = 3, 44,5 % un sPGA = 4 et 6,7 % un sPGA = 5) et un score PASI moyen de 20,15.

L'ancienneté de la maladie était de 19,63 ans en moyenne.

L'impact sur la qualité de vie était important avec un score DLQI moyen de 13,1 ( $\pm$  7,05) et un score de prurit Itch NRS moyen de 7,1.

Les psoriasis avec atteinte du cuir chevelu ou des ongles étaient majoritaires (92,5 % et 65,6 % des patients respectivement). Le psoriasis palmo-plantaire était présent chez 21,2 % des patients et le rhumatisme psoriasique chez 26,3 % des patients.

Seuls 28,7 % des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur, 58,3 % avaient reçu un traitement systémique non biologique et 40,3 % un traitement systémique biologique.

Dans 31,0 % des cas, ils avaient reçu un traitement systémique non biologique seul, 13,0 % un traitement systémique non biologique et biologique et 12,8 % un traitement biologique seul.

Les patients avaient été traités par photothérapie dans 45,6 % des cas.

### **► Co-critères de jugement principaux**

L'ixekizumab Q2W a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux :

- pourcentage de répondeurs sPGA (0,1) à S12 avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion : 81,8 % versus 3,2 % ( $p < 0,001$ )
- pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 89,1 % versus 3,9 % ( $p < 0,001$ )

### **► Critères de jugement secondaires majeurs**

L'ixekizumab Q2W a été supérieur au placebo à S12 sur l'ensemble des critères de jugement secondaires majeurs (voir Tableau 1) :

<sup>16</sup> Avec cette procédure, chaque comparaison, dans l'ordre des tests décidé, doit avoir obtenu une différence significative pour que la comparaison suivante puisse être réalisée. La procédure s'est basée sur la méthode de Bonferroni et utilise un algorithme de tests par étapes. Les niveaux de risques  $\alpha$  associés aux analyses d'efficacité (principales et secondaires) pour chaque étape ont été calculés selon les résultats (« p value ») obtenus aux tests précédents. Cette procédure est décrite en détails dans le rapport d'étude.

**Tableau 1 : Pourcentage de répondeurs sPGA (0), sPGA (0 ou 1), PASI 75, PASI 90, PASI 100 à S12 (NRI, ITT) et variation moyenne des scores DLQI, Itch NRS (prurit) et NAPSİ (psoriasis des ongles) à S12 par rapport à l'inclusion (LOCF, ITT) – UNCOVER 1**

Critères de jugement	Placebo (n = 431)	IXE Q2W (n = 433)	p
<b>sPGA (0) n (%)</b>	0	160 (37,0)	< 0,001
<b>PASI 90 n (%)</b>	2 (0,5)	307 (70,9)	< 0,001
<b>PASI 100 n (%)</b>	0	153 (35,3)	< 0,001
<b>DLQI</b> Valeur moyenne à l'inclusion (EC) Variation moyenne* (EC)	12,8 (7,11) -0,7 (0,29)	13,4 (7,02) -10,7 (0,28)	< 0,001
<b>Itch NRS</b> Valeur moyenne à l'inclusion (EC) Variation moyenne (EC)	7,0 (2,58) -0,2 (0,13)	7,2 (2,39) -5,4 (0,13)	< 0,001
<b>NAPSİ</b> Valeur moyenne à l'inclusion (EC) Variation moyenne du NAPSİ (EC)	26,09 (20,49) 2,30 (0,736)	24,64 (18,92) -7,12 (0,696)	< 0,001

EC : écart type

\* : moyenne des moindres carrés

#### Autres critères de jugement secondaires

L'ixekizumab Q2W a été supérieur au placebo à S12 sur la réduction de la sévérité des symptômes à des localisations particulières du psoriasis :

- pourcentage de répondeurs PSSI (cuir chevelu) = 0 : 73,8 % versus 5,3 % (p < 0,001)
- pourcentage de répondeurs PPASI 75 (localisation palmo-plantaire) : 80,6 % versus 26,3 % (p < 0,001)
- pourcentage de répondeurs PPASI 100 : 70,0 % versus 20,3 % (p < 0,001).

#### Résultats au cours de la phase de maintenance (S60) :

Au cours de cette phase, les patients rechuteurs ont été considérés non-répondeurs jusqu'à la fin de la période de maintenance même s'ils avaient récupéré un score sPGA (0,1). La rechute était définie par un score sPGA > 2 entre S12 et S60.

Les patients dont les données étaient manquantes ou qui ont arrêté les traitements quelle qu'en ait été la raison, ont été considérés comme non-répondeurs (méthode NRI).

Les résultats suivants concernent les patients traités initialement par ixekizumab Q2W et re-randomisés après S12 pour un traitement de maintenance par ixekizumab Q4W (ixekizumab Q2W→Q4W) ou par placebo (ixekizumab Q2W→PBO).

#### sPGA et PASI

L'ixekizumab Q2W→PBO a été supérieur au placebo à S60 en termes de pourcentage de patients ayant maintenu un sPGA (0,1) et de pourcentage de patients ayant atteint ou maintenu un sPGA = 0, un PASI 75, un PASI 90 ou un PASI 100 (voir Tableau 2).

#### Rechute et temps jusqu'à rechute après arrêt du traitement

Les patients du groupe ixekizumab Q2W→PBO ont rechuté (sPGA > 2) plus rapidement que ceux du groupe ixekizumab Q2W→Q4W (p < 0,001 à tous les temps de mesure).

La médiane du temps jusqu'à la rechute dans le groupe placebo a été de 148 jours (IC<sub>95%</sub> = [135 ; 170]).

A 60 semaines 81,9 % des patients à nouveau randomisés dans le bras placebo ont rechuté (contre 17 % dans le bras ixekizumab Q4W).

**Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant maintenu un sPGA (0,1) à 60 semaine et pourcentage de patients ayant respectivement atteint ou maintenu un sPGA (0), un PASI 75, un PASI 90 ou un PASI 100 à 60 semaines (population principale, NRI) – UNCOVER 1**

Critères de jugement	Ixekizumab Q2W → PBO (N=117)	Ixekizumab Q2W → ixekizumab Q4W (N=119)	p
sPGA (0), n (%)	4 (3,4)	65 (54,6)*	< 0,001
sPGA (0,1), n (%)	9 (7,7)	89 (74,8)*	< 0,001
PASI 75, n (%)	11 (9,4)	93 (78,2)*	< 0,001
PASI 90, n (%)	6 (5,1)	86 (72,3)*	< 0,001
PASI 100, n (%)	4 (3,4)	62 (52,1)*	< 0,001

### 8.1.1.2 Etudes versus placebo et étanercept

	Etude UNCOVER 2 Versus placebo et étanercept	
Objectif principal de l'étude	<p>Démontrer, après 12 semaines de traitement :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>la supériorité de l'ixekizumab par rapport au placebo,</li> <li>la non-infériorité de l'ixekizumab par rapport à l'étanercept,</li> <li>la supériorité de l'ixekizumab par rapport à l'étanercept,</li> </ol> <p>sur les co-critères principaux de réponse PASI 75 et de réponse sPGA de niveau 0 ou 1 (« sPGA (0,1) »), chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.</p>	
Méthode	Etude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo (double placebo) et étanercept, d'une durée totale de 264 semaines.	
Critères d'inclusion	Idem étude UNCOVER 1	
Critères de non inclusion	Idem étude UNCOVER 1	
Groupes de traitement	<p><u>Phase d'induction :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ixekizumab 80 mg Q2W (Ixekizumab Q2W),</li> <li>ixekizumab 80 mg Q4W (non validé par l'AMM),</li> <li>étanercept 50 mg,</li> <li>placebo.</li> </ul>	<p><u>Phase de maintenance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ixekizumab 80 mg Q4W (ixekizumab Q4W),</li> <li>ixekizumab 80 mg Q12W (non validé par l'AMM),</li> <li>placebo.</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p><u>Phase d'induction (12 semaines) :</u></p> <p>Les patients ont été randomisés entre quatre groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ixekizumab 80 mg Q2W<sup>17</sup>,</li> <li>ixekizumab 80 mg Q4W<sup>18</sup> (non validé par l'AMM),<sup>19</sup></li> <li>étanercept 50 mg<sup>19</sup>,</li> </ul>	<p><u>Phase de maintenance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>à la fin de la semaine 12, les patients « répondeurs »<sup>20</sup> sous ixekizumab ont été re-randomisés en trois groupes de traitement (population principale) : <ul style="list-style-type: none"> <li>ixekizumab 80 mg Q4W,</li> <li>ixekizumab 80 mg Q12W<sup>21</sup> (non validé par l'AMM),</li> <li>placebo ;</li> </ul> </li> </ul>

<sup>17</sup> 80 mg Q2W = dose initiale de 160 mg (2 injections SC à la semaine 0), suivie d'1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines au cours de la période d'induction.

<sup>18</sup> 80 mg Q4W = dose initiale de 160 mg (2 injections SC à la semaine 0), suivie d'1 injection SC de 80 mg toutes les 4 semaines au cours de la période d'induction.

<sup>19</sup> 50 mg etanercept = 1 injection SC deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) selon RCP.

<sup>20</sup> Patients ayant atteint un score sPGA = 0 ou 1, avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport au sPGA mesuré à l'inclusion = population principale.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>placebo.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ patients non re-randomisés (population secondaire) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients répondeurs à l'étanercept/au placebo ont été traités par placebo ;</li> <li>- les patients non répondeurs (quel que soit leur groupe d'origine) ont été traités par ixekizumab 80 mg Q4W<sup>22</sup> ;</li> </ul> </li> <li>▪ à tout moment de la période de maintenance, <b>lorsqu'un patient rechutait</b><sup>23</sup>, il basculait systématiquement dans le groupe de traitement ixekizumab 80 mg Q4W<sup>24</sup>.</li> </ul>
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	Idem étude UNICOVER 1	
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Idem étude UNICOVER 1	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 1 225 patients sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisation selon un ratio 2:2:2:1 entre les bras ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W ; étanercept et placebo ;</li> <li>• risque d'erreur <math>\alpha = 0,025</math> (test de Fisher bilatéral), prenant en compte les comparaisons multiples (deux doses d'ixe) ;</li> <li>• taux de réponse à 12 semaines (respectivement sPGA (0,1) et PASI 75) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 % - 70 % pour les deux groupes traités par ixekizumab ;</li> <li>- 56 % - 53 % pour le groupe traité par étanercept ;</li> <li>- 10 % - 10 % pour le groupe traité par placebo ;</li> </ul> </li> <li>• puissance : <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 93 % pour démontrer une supériorité de l'ixekizumab (toutes les 2 et toutes les 4 semaines) par rapport à l'étanercept pour le sPGA (0,1) et pour le score PASI 75 à la semaine 12 ;</li> <li>- &gt; 99 % pour démontrer une supériorité de l'ixekizumab (toutes les 2 et toutes les 4 semaines) par rapport au placebo pour le sPGA (0,1) et pour le score PASI 75 à la semaine 12.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses d'efficacité ont été effectuées en intention de traiter (ITT, « Intent to Treat ») sur les 1 225 patients randomisés.</p> <p>Le centre était le seul facteur de stratification de la randomisation.</p> <p><b>Une procédure de tests hiérarchisés - « gatekeeping testing strategy »</b> - a été utilisée pour les analyses d'efficacité. Une liste hiérarchique de tests a été établie, allant du premier objectif principal au dernier objectif secondaire majeur.</p> <p>Cette procédure a permis de garantir un risque global de première espèce <math>\alpha</math> bilatéral égal à 0,05 ; et d'effectuer une inférence simultanée sur tous les critères de jugement primaires et secondaire majeurs.<sup>25</sup></p> <p>Les trois premiers tests de cette procédure avaient pour objectif de démontrer :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. la supériorité de l'ixekizumab par rapport au placebo,</li> </ol>	

<sup>21</sup> Une injection SC d'ixekizumab 80 mg toutes les 12 semaines.

<sup>22</sup> Traitement par ixekizumab après une période de wash out de 4 semaines (2 injections SC de placebo à la semaine 12 puis traitement par ixekizumab à la semaine 16 et jusqu'à la semaine 60).

<sup>23</sup> Une rechute, lors de la période 3, était définie comme un score sPGA > 2 au cours d'une visite au moins, indépendamment du score PASI.

<sup>24</sup> Quel que soit le groupe de traitement (ixekizumab ou placebo).

<sup>25</sup> Avec cette procédure, chaque comparaison, dans l'ordre des tests décidé, doit avoir obtenu une différence significative pour que la comparaison suivante puisse être réalisée. La procédure s'est basée sur la méthode de Bonferroni et utilise un algorithme de tests par étapes. Les niveaux de risques  $\alpha$  associés aux analyses d'efficacité (principales et secondaires) pour chaque étape ont été calculés selon les résultats (« p value ») obtenus aux tests précédents. Cette procédure est décrite en détails dans le rapport d'étude.

	<p>2. la non-infériorité de l'ixekizumab par rapport à l'étanercept,</p> <p>3. la supériorité de l'ixekizumab par rapport à l'étanercept.</p> <p>La taille de l'échantillon<sup>26</sup> devait permettre de démontrer la non infériorité avec une puissance de 90 %, sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage d'effet à préserver pour les deux co-critères de jugement (sPGA et le PASI 75) = 70 % ;</li> <li>- taux de réponse à 12 semaines (respectivement sPGA (0,1) et PASI 75) : voir « calcul du nombre de sujets nécessaires ».</li> </ul> <p><b>Seuils de non-infériorité : -12 % pour le pourcentage de répondeurs sPGA (0,1) et PASI 75 : -12 %</b></p> <p><b>Gestion des données manquantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Variables catégorielles</u> : ont été considérés comme non-répondeurs (NRI analysis, (Non-Responder Imputation analysis) les patients n'ayant pas atteint les critères de réponse clinique (PASI/sPGA), les patients ayant des données manquantes, les patients ayant arrêté le traitement quelle qu'en soit la raison, ainsi que les patients pour lesquels manquait au moins une observation.</li> <li>▪ <u>Variables continues</u> : les données manquantes ont été imputées par projection de la dernière valeur observées (LOCF : Last Observation Carried Forward).</li> </ul>
--	---

## **Résultats de l'étude UNCOVER 2 :**

### **► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Un total de 1 224 patients a été randomisé dont 351 patients dans le groupe ixekizumab Q2W, 347 dans le groupe ixekizumab Q4W, 358 dans le groupe etanercept et 168 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 94,9 % ont terminé la phase d'induction.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés de 45 ans en moyenne, majoritairement des hommes (67,1 %).

Leur psoriasis était modéré à sévère avec un sPGA moyen de 3,6 (50,3 % des patients avec un sPGA = 3, 44,2 % un sPGA = 4 et 5,5 % un sPGA = 5) et un score PASI moyen de 19,63 ( $\pm 7,22$ ).

L'ancienneté de la maladie était de 18,65 ans en moyenne.

L'impact sur la qualité de vie était important avec un score DLQI moyen de 12,3 ( $\pm 6,91$ ) et un score de prurit Itch NRS moyen de 6,6 ( $\pm 2,65$ ).

Les psoriasis avec atteinte du cuir chevelu ou des ongles étaient majoritaires (90,3 % et 62,9 % des patients respectivement). Le psoriasis palmo-plantaire était présent chez 29,1 % des patients et le rhumatisme psoriasique chez 23,5 % des patients.

Environ un tiers des patients (35,8 %) des patients n'avait reçu aucun traitement systémique antérieur, 55,3 % avaient reçu un traitement systémique non biologique et 23,5 % un traitement systémique biologique.

Dans 40,7 % des cas, ils avaient reçu un traitement systémique non biologique seul, 14,6 % un traitement systémique non biologique et biologique et 8,9 % un traitement biologique seul.

Les patients avaient été traités par photothérapie dans 46,6 % des cas.

### **► Co-critères de jugement principaux**

L'ixekizumab 80 mg Q2W a été supérieur au placebo et à l'étanercept<sup>27</sup> sur les deux co-critères de jugement principaux, répondeurs sPGA (0,1) et PASI 75, évalués à S12 (voir tableau 3).

<sup>26</sup> 350 patients dans chacun des trois groupes de traitement actif - ixekizumab toutes les 2, toutes les 4 semaines et etanercept – et 175 patients dans le groupe placebo.

<sup>27</sup> La non-infériorité de l'ixekizumab à l'étanercept a été démontrée au préalable sur les deux co-critères de jugement principaux.

L'étanercept a également montré sa supériorité par rapport au placebo sur ces deux co-critères de jugement.

**Tableau 3 : Pourcentage de répondeurs sPGA (0,1) et PASI 75 (NRI, ITT) – UNCOVER 2**

Critère	Placebo (N = 168)	Etanercept (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)
sPGA(0,1), n (%)	4 (2,4)	129 (36)*	292 (83,2)**
PASI 75, n (%)	4 (2,4)	149 (41,6)*	315 (89,7)**

\*p < 0,001 versus placebo

\*\* p < 0,001 versus étanercept et versus placebo

#### ► Critères de jugement secondaires majeurs

L'ixekizumab 80 mg Q2W a été supérieur au placebo et à l'étanercept sur le pourcentage de répondeurs sPGA (0), PASI 90 et PASI 100 évalués à S12 (voir tableau 4). L'étanercept a également montré sa supériorité par rapport au placebo sur ces critères de jugement.

**Tableau 4 : Pourcentage de répondeurs sPGA (0), PASI 90 et PASI 100 à S12 (NRI, ITT) – UNCOVER 2**

Critère	Placebo (N = 168)	Etanercept (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)
sPGA (0), n (%)	1 (0,6)	21 (5,9)*	147 (41,9)**
PASI 90, n (%)	1 (0,6)	67 (18,7)*	248 (70,7)**
PASI 100, n (%)	1 (0,6)	19 (5,3)*	142 (40,5)**

\*p < 0,001 versus placebo,

\*\* p < 0,001 versus étanercept et versus placebo,

L'ixekizumab 80 mg Q2W a été supérieur au placebo et à l'étanercept sur la variation moyenne des scores DLQI, Itch NRS et NAPSI évalués à S12 par rapport à l'inclusion (voir tableau 5). L'étanercept a également montré sa supériorité par rapport au placebo sur ces critères de jugement secondaires majeurs.

**Tableau 5 : Variation moyenne des scores DLQI, Itch NRS et NAPSI à S12 par rapport à l'inclusion (LOCF, ITT) – UNCOVER 2**

Critères de jugement	Placebo (N = 168)	Etanercept (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)
<b>DLQI total</b>			
Nombre de patients	165	358	350
Valeur moyenne à l'inclusion (EC)	12,8 (7,24)	12,7 (7,03)	12,4 (6,86)
Moyenne à S12 (EC)	10,6 (7,34)	4,7 (5,35)	1,9 (3,12)
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-2,0 (0,36)	-7,3 (0,25)	-10,4 (0,25)
Différence moyenne <sup>§</sup> (IC <sub>95%</sub> )		-5,3 [-6,2 ; -4,5]*	-8,4 [-9,2 ; -7,5]**
<b>Itch NRS</b>			
Nombre de patients	166	357	351
Valeur moyenne à l'inclusion (EC)	6,4 (2,67)	6,6 (2,58)	6,7 (2,51)
Moyenne à S12 (EC)	6,1 (2,87)	2,9 (2,68)	1,4 (1,81)
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-0,4 (0,18)	-3,5 (0,12)	-5,2 (0,12)
Différence moyenne <sup>§</sup> , IC <sub>95%</sub>		-3,0 [-3,5 ; -2,6]*	-4,8 [-5,2 ; -4,3]**

<b>NAPSI</b>			
Nombre de patients	112	226	208
Valeur moyenne à l'inclusion (EC)	27,62 (20,94)	30,44 (20,65)	26,27 (20,39)
Moyenne à S12 (EC)	27,02 (21,57)	24,14 (20,74)	17,87 (17,52)
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-0,42 (1,06)	-4,25 (0,77)	-8,43 (0,82)
Différence moyenne <sup>§</sup> , IC <sub>95%</sub>		-3,83 [-6,36 ; -1,29]*	-8,01 [-10,59 ; -5,43]**

<sup>§</sup> moyenne des moindres carrés

\* p < 0,001 versus placebo, \*\* p < 0,001 versus placebo et étanercept

### ▮ Autres critères de jugement secondaires

L'ixekizumab Q2W a été supérieur au placebo et l'étanercept à S12 sur la réduction de la sévérité des symptômes à des localisations particulières du psoriasis :

#### Versus placebo :

- pourcentage de répondeurs PSSI (cuir chevelu) = 0 : 74,4 % versus 7,3 % (p < 0,001)
- pourcentage de répondeurs PPASI 100 (localisation palmo-plantaire) : 71,2 % versus 25,5 % (p < 0,001)

#### Versus étanercept :

- pourcentage de répondeurs PSSI (cuir chevelu) = 0 : 74,4 versus 44,7 % (p < 0,001)
- pourcentage de répondeurs PPASI 100 (localisation palmo-plantaire) : 71,2 % versus 50,5 % (p < 0,001)

#### ▪ Résultats de la phase de maintenance :

Au cours de cette phase, les patients rechuteurs ont été considérés non-répondeurs jusqu'à la fin de la période maintenance même s'ils avaient récupéré un score sPGA (0,1). La rechute était définie par un score sPGA > 2 entre S12 et S60.

Les patients dont les données étaient manquantes ou qui ont arrêté les traitements quelle qu'en ait été la raison, ont été considérés comme non-répondeurs (méthode NRI).

Les résultats suivants concernent les patients traités initialement par ixekizumab Q2W et re-randomisés après S12 pour un traitement de maintenance par ixekizumab Q4W (ixekizumab Q2W→Q4W) ou par placebo (ixekizumab Q2W→PBO).

### sPGA et PASI

L'ixekizumab Q2W→PBO a été supérieur au placebo à S60 en termes de pourcentage de patients ayant maintenu un sPGA (0,1) et de pourcentage de patients ayant atteint ou maintenu un sPGA = 0), un PASI 75, un PASI 90 ou un PASI 100 (voir tableau 6).

**Tableau 6 : Pourcentage de patients ayant maintenu un sPGA (0,1) à S60 et pourcentage de patients ayant atteint ou maintenu un sPGA (0), un PASI 75, un PASI 90 ou un PASI 100 à S60 (NRI) – UNCOVER 2**

Critère de jugement	Ixekizumab Q2W → ixekizumab Q4W (N = 102)	Ixekizumab Q2W → placebo (N = 94)
sPGA (0,1), n (%)	84 (82,4)*	7 (7,4)
sPGA (0), n (%)	65 (63,7)*	2 (2,1)
PASI 75, n (%)	91 (89,2)*	8 (8,5)
PASI 90, n (%)	83 (81,4)*	4 (4,3)
PASI 100, n (%)	65 (63,7)*	2 (2,1)

\* p < 0,001 versus placebo.

Etude UNCOVER 3 Versus placebo et étanercept			
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>Démontrer, après 12 semaines de traitement :</b> 1. la supériorité de l'ixekizumab par rapport au placebo, 2. la non-infériorité de l'ixekizumab par rapport à l'étanercept, 3. la supériorité de l'ixekizumab par rapport à l'étanercept, <b>sur les co-critères principaux de réponse PASI 75 et de réponse sPGA de niveau 0 ou 1 (« sPGA (0,1) »), chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.</b>		
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, randomisée en double aveugle, double placebo, versus placebo et étanercept, d'une durée totale de 264 semaines (période d'induction de 12 semaines en double aveugle vs. placebo suivie d'une période d'extension au long cours, en ouvert, de 252 semaines).		
<b>Critères d'inclusion</b>	Idem étude UNCOVER 1 et 2		
<b>Critères de non inclusion</b>	Idem étude UNCOVER 1 et 2		
<b>Groupes de traitement</b>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>Phase d'induction :</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W,</li> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W,</li> <li>▪ étanercept 50 mg,</li> <li>▪ placebo.</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>Phase de maintenance :</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W.</li> </ul> </td> </tr> </table>	<u>Phase d'induction :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W,</li> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W,</li> <li>▪ étanercept 50 mg,</li> <li>▪ placebo.</li> </ul>	<u>Phase de maintenance :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W.</li> </ul>
<u>Phase d'induction :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W,</li> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W,</li> <li>▪ étanercept 50 mg,</li> <li>▪ placebo.</li> </ul>	<u>Phase de maintenance :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W.</li> </ul>		
<b>Déroulement de l'étude</b>	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>Phase d'induction (12 semaines) :</u>            Les patients ont été randomisés entre quatre groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W<sup>28</sup>,</li> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W<sup>29</sup>,</li> <li>▪ étanercept 50 mg<sup>30</sup>,</li> <li>▪ placebo.</li> </ul> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <u>Phase de maintenance :</u>            Tous les patients ont été traités par ixekizumab 80 mg Q4W.         </td> </tr> </table>	<u>Phase d'induction (12 semaines) :</u> Les patients ont été randomisés entre quatre groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W<sup>28</sup>,</li> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W<sup>29</sup>,</li> <li>▪ étanercept 50 mg<sup>30</sup>,</li> <li>▪ placebo.</li> </ul>	<u>Phase de maintenance :</u> Tous les patients ont été traités par ixekizumab 80 mg Q4W.
<u>Phase d'induction (12 semaines) :</u> Les patients ont été randomisés entre quatre groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W<sup>28</sup>,</li> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q4W<sup>29</sup>,</li> <li>▪ étanercept 50 mg<sup>30</sup>,</li> <li>▪ placebo.</li> </ul>	<u>Phase de maintenance :</u> Tous les patients ont été traités par ixekizumab 80 mg Q4W.		
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	Idem étude UNCOVER 1 et 2		
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	Idem étude UNCOVER 1 et 2		
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Idem étude UNCOVER 2		
<b>Analyse statistique</b>	Idem étude UNCOVER 2		

### Résultats de l'étude UNCOVER 3 :

#### ► **Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Un total de 1 346 patients a été randomisé dont 385 dans le groupe ixekizumab Q2W, 386 dans le groupe ixekizumab Q4W, 382 dans le groupe étanercept et 193 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 94,7 % ont terminé la phase d'induction et 85,9 % étaient encore dans l'étude à la semaine 60.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. Les patients inclus étaient âgés de 45,8 ans en moyenne, majoritairement des hommes (68,2 %).

<sup>28</sup> 80 mg Q2W = dose initiale de 160 mg (2 injections SC à la semaine 0), suivie d'1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines au cours de la période d'induction.

<sup>29</sup> 80 mg Q4W = dose initiale de 160 mg (2 injections SC à la semaine 0), suivie d'1 injection SC de 80 mg toutes les 4 semaines au cours de la période d'induction.

<sup>30</sup> Etanercept 50 mg = 1 injection SC deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) selon RCP.

Leur psoriasis était modéré à sévère avec un sPGA moyen de 3,5 (51,7 % des patients avec un sPGA = 3, 43,3 % un sPGA = 4 et 5,0 % un sPGA = 5) et un score PASI moyen de 20,89 ( $\pm$  8,188).

L'ancienneté de la maladie était de 18,14 ans en moyenne.

L'impact sur la qualité de vie était important avec un score DLQI moyen de 12,0 ( $\pm$  6,93) et un score de prurit Itch NRS moyen de 6,3 ( $\pm$  2,61).

Les psoriasis avec atteinte du cuir chevelu ou des ongles étaient majoritaires (90,8 % et 60,1 % des patients respectivement). Le psoriasis palmo-plantaire était présent chez 24,7 % des patients et le rhumatisme psoriasique chez 20,4 % des patients.

Dans 43,1 % des cas, les patients n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur, 50,2 % avaient reçu un traitement systémique non biologique et 15,5 % un traitement systémique biologique.

Dans 41,4 % des cas, ils avaient reçu un traitement systémique non biologique seul, 8,8 % un traitement systémique non biologique et biologique et 6,7 % un traitement biologique seul.

Les patients avaient été traités par photothérapie dans 38,8 % des cas.

### ► Co-critères de jugement principaux

L'ixekizumab 80 mg Q2W a été supérieur au placebo et à l'étanercept<sup>31</sup> sur les deux co-critères de jugement principaux, répondeurs sPGA (0,1) et PASI 75, évalués à S12 (voir tableau 7). L'étanercept a également montré sa supériorité par rapport au placebo sur ces deux co-critères de jugement.

**Tableau 7 : Pourcentage de répondeurs sPGA (0,1) et PASI 75 (NRI, ITT) – UNCOVER 3**

Critère	Placebo (N=193)	Etanercept (N =382)	Ixekizumab Q2W (N=385)
sPGA(0,1), n (%)	13 (6,7)	159* (41,6)	310** (80,5)
PASI 75, n (%)	14 (7,3)	204* (53,4)	336** (87,3)

\*p < 0,001 versus placebo

\*\* p < 0,001 versus étanercept et versus placebo.

### ► Critères de jugement secondaires majeurs

L'ixekizumab 80 mg Q2W a été supérieur au placebo et à l'étanercept sur le pourcentage de répondeurs sPGA (0), PASI 90 et PASI 100 évalués à S12 (voir tableau 8). L'étanercept a également montré sa supériorité par rapport au placebo sur ces critères de jugement.

**Tableau 8 : Pourcentage de répondeurs sPGA (0), PASI 90 et PASI 100 (NRI, ITT) – UNCOVER 3**

Critère	PBO (N = 193)	ETN (N = 382)	IXE Q2W (N = 385)
sPGA (0), n (%)	0 (0,0)	33 (8,6)*	155 (40,3)**
PASI 90, n (%)	6 (3,1)	98 (25,7)*	262 (68,1)**
PASI 100, n (%)	0 (0,0)	28 (7,3)*	145 (37,7)**

\*p < 0,001 versus placebo

\*\* p < 0,001 versus étanercept et versus placebo.

L'ixekizumab 80 mg Q2W a été supérieur au placebo et à l'étanercept sur la variation moyenne des scores DLQ, Itch NRS et NAPS1 évalués à S12 par rapport à l'inclusion (voir tableau 9).

<sup>31</sup> La non-infériorité de l'ixekizumab à l'étanercept a été démontrée au préalable sur les deux co-critères de jugement principaux.

L'étanercept a également montré sa supériorité par rapport au placebo sur ces critères de jugement secondaires majeurs.

**Tableau 9 : Variation moyenne des scores DLQI, Itch NRS et NAPSI à S12 par rapport à l'inclusion (LOCF, ITT) – UNCOVER 3**

Critère de jugement	Placebo (N = 193)	ETN (N = 382)	IXE Q2W (N = 385)
<b>DLQI total</b>			
Nombre de patients	193	382	<b>383</b>
Valeur moyenne à l'inclusion (EC)	12,7 (7,00)	11,5 (6,84)	<b>12,4 (6,93)</b>
Moyenne à S12 (EC)	10,5 (7,23)	3,8 (4,75)	<b>2,0 (3,30)</b>
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-1,5 (0,32)	-8,1 (0,23)	<b>-10,0 (0,23)</b>
Différence moyenne <sup>§</sup> (IC <sub>95%</sub> )		-6,5 [-7,3 ; -5,8]*	<b>-8,5 [-9,2 ; -7,7]**</b>
<b>Itch NRS</b>			
Nombre de patients	192	382	<b>384</b>
Valeur moyenne à l'inclusion (EC)	6,5 (2,63)	6,2 (2,63)	<b>6,4 (2,59)</b>
Moyenne à S12 (EC)	5,8 (2,98)	2,4 (2,35)	<b>1,2 (1,78)</b>
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-0,6 (0,16)	-3,9 (0,11)	<b>-5,1 (0,11)</b>
Différence moyenne <sup>§</sup> , IC <sub>95%</sub>		-3,3 [-3,7 ; -2,9]*	<b>-4,5 [-4,9 ; -4,1]**</b>
<b>NAPSI</b>			
Nombre de patients	115	236	<b>229</b>
Valeur moyenne à l'inclusion (EC)	25,47 (19,63)	25,09 (20,02)	<b>26,14 (20,09)</b>
Moyenne à S12 (EC)	27,19 (21,08)	19,00 (17,89)	<b>15,98 (15,43)</b>
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	1,12 (0,98)	-6,64 (0,68)	<b>-10,41 (0,70)</b>
Différence moyenne <sup>§</sup> , IC <sub>95%</sub>		-7,76* [-10,06 ; -5,45]	<b>-11,53** [-13,84 ; -9,21]</b>

\* p < 0,001 versus placebo

\*\* p < 0,001 versus placebo et versus étanercept

### ► Autres critères de jugement secondaires

Localisations particulières du psoriasis :

#### Versus placebo :

L'ixekizumab Q2W a été supérieur au placebo S12 sur les critères suivants :

- pourcentage de répondeurs PSSI (cuir chevelu) = 0 : 75,6 % versus 9,1 % (p < 0,001)
- pourcentage de répondeurs PPASI 75 (localisation palmo-plantaire) : 75,0 % versus 35,2 % (p < 0,001)
- pourcentage de répondeurs PPASI 100 : 63,5 % versus 27,8 % (p < 0,001)

#### Versus étanercept :

L'ixekizumab Q2W a été supérieur à l'étanercept sur le pourcentage de répondeurs PSSI = 0 (75,6 versus 51,1 %, p < 0,001).

Le PPASI 75 a été de 66,2 % avec l'étanercept. La différence avec l'ixekizumab a été significative avec le test de Cochran-Mantel-Haenszel (p = 0,025) mais pas avec le test exact de Fisher (p = 0,067).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence versus étanercept sur le pourcentage de répondeurs PPASI 100 (63,5 % versus 60,0 %, NS).

#### Résultats de la phase de maintenance :

Au cours de cette phase, les patients en rechute ont été considérés non-répondeurs jusqu'à la fin de la période maintenance même s'ils avaient récupéré un score sPGA (0,1). La rechute était définie par un score sPGA > 2 entre S12 et S60.

Les patients dont les données étaient manquantes ou qui ont arrêté les traitements quelle qu'en ait été la raison, ont été considérés comme non-répondeurs (méthode NRI).

Les résultats suivants concernent les patients traités initialement par ixekizumab Q2W et re-randomisés après S12 pour un traitement de maintenance par ixekizumab Q4W (ixekizumab Q2W→Q4W) ou par placebo (ixekizumab Q2W→PBO).

### sPGA et PASI

Les pourcentages de répondeurs sPGA = 0, sPGA (0,1), PASI 75, PASI 90 et PASI 100 ont été maintenus à S60 par rapport à S12 chez les patients initialement traités par Ixekizumab Q2W puis par ixekizumab Q4W. Pour ces mêmes critères de jugement, les patients initialement traités par placebo ou par étanercept puis par ixekizumab Q4W ont obtenu des pourcentages de répondeurs similaires à ceux traités par ixekizumab depuis le début de l'étude (voir tableau 10).

**Tableau 10 : Pourcentage de patients ayant maintenu un sPGA (0,1) à S60 et pourcentage de patients ayant ou maintenu un sPGA (0), un PASI 75, un PASI 90 ou un PASI 100 à S60 (NRI) – UNCOVER 2**

Critère de jugement	Ixekizumab Q2W → Ixekizumab Q4W (N=385)	Placebo → Ixekizumab Q4W (N=193)	Etanercept → Ixekizumab Q4W (N=382)
sPGA (0,1), n (%)	287 (79,3)	145 (79,2)	292 (79,1)
sPGA (0), n (%)	212 (58,6)	103 (56,3)	207 (56,1)
PASI 75, n (%)	321 (83,4)	160 (82,9)	315 (82,5)
PASI 90, n (%)	282 (73,2)	145 (75,1)	289 (75,7)
PASI 100, n (%)	213 (55,3)	101 (52,3)	206 (53,9)

#### 8.1.1.3 Etudes UNCOVER 1, 2 et 3 : résultats dans le sous-groupe des patients en échec des traitements systémiques non biologiques

Une analyse en sous-groupe (prévus au protocole des études UNCOVER 1, 2 et 3) a montré que les résultats n'ont pas été influencés par le fait que les patients aient été en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à au moins 3 traitements systémiques non biologiques (population proche de la population éligible au traitement par les traitements systémiques biologiques selon la stratégie thérapeutique actuellement validée et pouvant bénéficier du remboursement de ces médicaments) (voir tableau 11).

**Tableau 11 : résultats dans le sous-groupe des patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication à au moins 3 traitements systémiques non biologiques\*\* (oui/non) – données agrégées des études UNCOVER 1, 2 et 3, NRI, ITT)**

Critère de jugement	Echec à au moins 3 traitements systémiques non biologiques	p	Placebo N = 792	Ixekizumab Q2W N = 1169
sPGA (0,1), n (%)	Non	0,664	30 (4,1)	866 (81,9)*
	Oui		1 (1,7)	90 (80,4)*
PASI 75, n (%)	Non	0,648	33 (4,5)	946 (89,5)*
	Oui		2 (3,4)	91 (81,3)*

\* : p < 0,001 versus placebo.

Un résultat similaire a été obtenu dans le sous-groupe des patients en échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques (analyse *post-hoc*).

## 8.1.2 Etude versus ustekinumab (étude RHBS)

	<b>Etude RHBS Versus ustekinumab</b>
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<b>Démontrer, après 12 semaines de traitement :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. la non-infériorité de l'ixekizumab par rapport à l'ustekinumab,</li> <li>2. la supériorité de l'ixekizumab par rapport à l'ustekinumab,</li> </ol> <b>sur le critère principal de réponse PASI 90, chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.</b>
<b>Méthode</b>	Etude de phase IIIb, randomisée en double aveugle avec double placebo, versus ustekinumab, d'une durée de 52 semaines.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age <math>\geq</math> 18 ans,</li> <li>▪ Psoriasis chronique en plaques modéré à sévère ayant été confirmé 6 mois au moins avant l'inclusion,</li> <li>▪ Intolérance, échec ou contre-indication à au moins 1 traitement systémique parmi lesquels : méthotrexate, ciclosporine ou photothérapie,</li> <li>▪ Score PASI <math>\geq</math> 10 à l'inclusion</li> </ul>
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autres types de psoriasis (psoriasis pustuleux, érythrodermique, en goutte, ou encore psoriasis induit par un traitement médicamenteux),</li> <li>▪ traitement précédent par ustekinumab,</li> <li>▪ traitement systémique non biologique ou traitement par photothérapie au cours des quatre semaines précédant l'inclusion,</li> <li>▪ traitement biologique sans respecté une période de <i>washout</i> précédant l'inclusion, d'une durée minimale de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 jours pour l'étanercept,</li> <li>- 60 jours pour l'infliximab, l'adalimumab, ou l'alefacept,</li> <li>- 90 jours pour le golimumab,</li> <li>- 12 mois pour le rituximab ou l'efalizumab,</li> <li>- 5 fois la valeur de la demi-vie pour tout autre agent biologique,</li> </ul> </li> <li>▪ patients ayant été vaccinés par vaccin vivant atténué au cours des 12 semaines précédant l'inclusion, ou devant se faire vacciner par un vaccin vivant atténué au cours de l'étude ou dans les 15 semaines après la fin du traitement, ou ayant participé à une étude clinique pour un vaccin dans les 12 semaines précédant l'inclusion,</li> <li>▪ patients ayant été vaccinés par le BCG dans les 12 mois précédant l'inclusion ou devant se faire vacciner au cours de l'étude ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement,</li> <li>▪ patients ayant une maladie lymphoproliférative/une pathologie maligne active (ou un antécédent) dans les 5 ans précédant l'inclusion,</li> <li>▪ pathologie non contrôlée - susceptible de faire prendre un risque inacceptable au patient -, d'origine : cardio-vasculaire, respiratoire, hépatique, rénale, gastro-intestinale, hématologique, neurologique, psychiatrique,</li> <li>▪ décompensation d'une pathologie cardiaque dans les 12 semaines précédant l'inclusion (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, autre pathologie cardiaque sévère),</li> <li>▪ pathologie psychiatrique non contrôlée, antécédent de tentative de suicide, score de 3 à l'item 12<sup>32</sup> du score QIDS-SR16 lors de la phase de sélection, et à l'inclusion, patient jugé à risque suicidaire par l'investigateur,</li> <li>▪ tuberculose active (ou une suspicion),</li> <li>▪ infection grave ou immunodéprimés connus,</li> <li>▪ infection qui pourrait faire courir un risque d'immunosuppression non acceptable à l'inclusion ou dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</li> </ul>

<sup>32</sup> Pensées de mort ou de suicide :

0 Je ne pense ni au suicide ni à la mort.

1 J'ai l'impression que la vie est vide ou je me demande s'il vaut la peine de vivre.

2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs minutes.

3 Je pense au suicide ou à la mort de façon assez détaillée plusieurs fois par jour, ou j'ai fait des plans précis de suicide, ou j'ai réellement tenté de m'enlever la vie.

<b>Groupes de traitement</b>	<u>Phase d'induction :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ixekizumab 80 mg Q2W,</b></li> <li>▪ <b>ustekinumab 90 mg</b> pour les patients ayant un poids &gt; 100 kg ou <b>ustekinumab 45 mg</b> pour les autres.</li> </ul>	<u>Phase de maintenance :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ixekizumab 80 mg Q4W,</b></li> <li>▪ <b>ustekinumab 90 mg</b> pour les patients ayant un poids &gt; 100 k ou <b>ustekinumab 45 mg</b> pour les autres.</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Les patients ont été randomisés entre deux groupes de traitement selon un ratio de 1 :1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ixekizumab 80 mg Q2W jusqu'à la semaine 12, puis ixekizumab Q4W jusqu'à la semaine 52,</li> <li>▪ ustekinumab 90 mg pour les patients ayant un poids &gt; 100 kg, ustekinumab 45 mg pour les autres jusqu'à S52.</li> </ul> <p>L'évaluation s'est faite en double aveugle et double placebo : tant l'ixekizumab que l'ustekinumab avait un placebo correspondant afin de maintenir l'aveugle.</p>	
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de répondeurs <b>PASI 90</b> à 12 semaines.	
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<p>Critères secondaires, évalués à 12, 24 et 52 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75,</li> <li>▪ Pourcentage de répondeurs PASI 100,</li> <li>▪ Pourcentage de répondeurs sPGA (0, 1),</li> <li>▪ Pourcentage de répondeurs sPGA (0),</li> <li>▪ Score de qualité de vie : DLQI,</li> <li>▪ Score de prurit : Itch NRS</li> </ul>	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 300 patients sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ randomisation selon un ratio 1:1 entre les bras ixekizumab 80 mg Q2W, et ustekinumab,</li> <li>▪ risque d'erreur <math>\alpha = 0,05</math> (test du chi 2 bilatéral),</li> <li>▪ taux de réponse PASI 90 à 12 semaines : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 70 % pour l'ixekizumab,</li> <li>- 43 % pour le groupe traité par ustekinumab,</li> </ul> </li> <li>▪ puissance : &gt; 95 % pour démontrer une supériorité de l'ixekizumab (toutes les 2 semaines) par rapport à l'ustekinumab pour le score PASI 90 à 12 semaines.</li> </ul>	
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses d'efficacité ont été effectuées en intention de traiter (ITT, « Intent to Treat ») sur les 302 patients randomisés.</p> <p>Le centre a été le seul facteur de stratification de la randomisation.</p> <p>La population prise en compte pour la tolérance était constituée par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p><b>Une procédure de tests basés sur des hypothèses dont la séquence était pré-spécifiée - « fixed sequence procedure »</b> - a été utilisée pour les analyses d'efficacité. A ainsi été établie une liste hiérarchisée d'hypothèses à tester :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. non-infériorité vs. ustekinumab,</li> <li>2. puis supériorité vs. ustekinumab.</li> </ol> <p>Si le test de non-infériorité était significatif, il était suivi du test de supériorité Cette procédure a permis de garantir un risque global de première espèce <math>\alpha</math> bilatéral égal à 0,05.</p> <p>La taille de l'échantillon a permis de démontrer la non-infériorité (critère PASI 90), en se basant sur l'hypothèse d'un pourcentage d'effet à préserver pour l'ustekinumab de 70 %, soit un seuil de non-infériorité de 12,6 %.</p> <p><b>Gestion des données manquantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>variables catégorielles</u> : ont été considérés comme non-répondeurs (NRI analysis, non-responder imputation analysis) les patients n'ayant pas atteint le critère de réponse clinique (PASI 90), les patients ayant arrêté le traitement quelle qu'en soit la raison, ainsi que les patients pour lesquels manquait le score PASI à 12</li> </ul>	

	semaines ou le score PASI à l'inclusion ; • <u>variables continues</u> : les données manquantes ont été imputées par projection de la valeur observée à l'inclusion (mBOCF <sup>33</sup> ).
--	--

## Résultats :

L'étude étant en cours, seuls les résultats à S12 seront décrits ci-après.

### ► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 302 patients a été randomisé, dont 136 patients dans le groupe ixekizumab et 166 dans le groupe ustekinumab.

Parmi ces patients, 98 % ont terminé la phase d'induction (12 semaines)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

Les patients inclus étaient âgés de 43,4 ans en moyenne, majoritairement des hommes (66,9 %).

Leur psoriasis était modéré à sévère avec un sPGA moyen de 3,6 (43,7 % des patients avec un sPGA = 3, 48,3 % un sPGA = 4 et 7,3 % un sPGA = 5) et un score PASI moyen de 19,9 ( $\pm$  8,62).

L'ancienneté de la maladie était de 18,1 ans en moyenne.

L'impact sur la qualité de vie était important avec un score DLQI moyen de 11,6 ( $\pm$  7,24) et un score de prurit Itch NRS moyen de 6,3 ( $\pm$  2,66).

Les psoriasis avec atteinte du cuir chevelu ou des ongles étaient majoritaires (90,1 % et 62,6 % des patients respectivement). Le psoriasis palmo-plantaire était présent chez 21,9 % des patients et le rhumatisme psoriasique chez 15,6 % des patients.

Dans 7,6 % des cas, les patients n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur, 92 % avaient reçu un traitement systémique non biologique et 75,2 % était en échec (réponse inadéquate, intolérance, contre-indication) d'au moins un traitement systémique non biologique.

Dans 78,1 % des cas, ils avaient reçu un traitement systémique non biologique seul, 0,3 % un traitement systémique biologique seul et 13,9 % un traitement systémique non biologique et biologique.

Les patients avaient été traités par photothérapie dans 60,4 % des cas.

### ► Critères de jugement principal

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 a été plus important dans le groupe ixekizumab (75,0 %) que dans le groupe ustekinumab (42,4 %) (OR = 3,95, IC<sub>95%</sub> = [1,96 ; 5,94], p = 0,0035).

### ► Critères de jugement secondaires

L'ixekizumab Q2W a été supérieur à l'ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs sPGA (0,1), sPGA (0), PASI 75, et PASI 100 (voir tableau 12).

**Tableau 12 : Pourcentage de répondeurs sPGA (0,1), sPGA (0), PASI 75 et PASI 100 (NRI, population en ITT)**

Critères de jugement	Ustekinumab (N =166)	Ixekizumab Q2W (N = 136)	p
sPGA (0, 1), n (%)	95 (57,58)	112 (86,15)	0,0093
sPGA (0), n (%)	30 (18,18)	57 (43,18)	0,0312
PASI 75, n (%)	114 (69,09)	120 (90,91)	0,0291
PASI 100, n (%)	24 (14,55)	49 (37,12)	0,0167

<sup>33</sup> Modified baseline observation carried forward

L'ixekizumab Q2W a été supérieur à l'ustekinumab sur la variation moyenne du score DLQI total mais pas en termes de variation du score Itch NRS à S12 par rapport à l'inclusion (voir tableau 13).

**Tableau 13 : Variation des scores DLQI total et Itch NRS à S12 par rapport à l'inclusion**

Critères de jugement	Ustekinumab (N = 166)	Ixekizumab Q2W (N = 136)
<b>DLQI total</b>		
Moyenne - inclusion (écart type)	12,01 (0,56)	11,13 (0,62)
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-8,14 (0,35)	-9,36 (0,38)
Différence moyenne <sup>§</sup> (IC <sub>95%</sub> )		<b>-1,22 [-2,11 ; -0,34]</b>
<b>Itch NRS</b>		
Moyenne - inclusion (écart type)	6,24 (0,20)	6,31 (0,23)
Variation moyenne <sup>§</sup> (SE)	-4,12 (0,20)	-4,56 (0,21)
Différence moyenne <sup>§</sup> (IC <sub>95%</sub> )		<b>-0,44 [-0,94 ; 0,06]</b>

<sup>§</sup> : moyenne des moindres carrés.

### ▮ Sous-groupe des patients en échec des traitements systémiques non biologiques

La réponse à l'ixekizumab n'a pas été influencée par la prise d'un traitement systémique non biologique antérieure (p interaction = 0,813) ou par le fait que les patients n'aient pas répondu à un ou plusieurs traitements systémiques non biologiques (p interaction = 0,806).

Dans le sous-groupe des patients traités par ixekizumab Q2W ayant eu une réponse insuffisante à 2 traitements systémiques non biologiques (parmi PUVA thérapie photothérapie, ciclosporine, rétinoïdes et méthotrexate), 64 % ont atteint un score PASI 90 à S12 versus 42,4 % dans le groupe ustekinumab. De même, parmi ceux ayant eu une réponse insuffisante à 3 traitements systémiques ou plus, 100 % ont atteint un PASI 90 à S12 versus 53,3 % dans le groupe ustekinumab.

### 8.1.3 Etude de comparaison indirecte : résultats versus secukinumab

L'objectif de cette méta-analyse en réseau était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'ixekizumab 80 mg administré toutes les deux semaines à celles des autres traitements biologiques du psoriasis en plaques modéré à sévère actuellement disponibles en Europe.

Seuls les sujets souffrant d'un psoriasis classifié de modéré ou sévère ont été inclus dans la revue systématique de la littérature.

Les comparateurs inclus ont été les traitements indiqués dans le psoriasis modéré à sévère. Par ailleurs, les traitements expérimentaux (phase II ou III) et certains traitements utilisés hors AMM ont été inclus afin de garantir l'exhaustivité des données analysées.

Les publications incluses dans la revue systématique étaient des essais cliniques de phase II à IV et les données issues des précédentes méta-analyses en réseau des comparateurs cliniquement pertinents.

L'analyse de référence est conforme aux recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Decision Support Unit (DSU)*, ayant fait l'objet d'une publication (59).

Un modèle Bayésien à effet aléatoire, avec une probabilité multinomiale et un lien probit a été développé pour les analyses des scores PASI simultanés. Les données de tolérance ont été analysées en appliquant une probabilité binomiale avec un lien logit, conformément à l'approche recommandée par Dias et al. 2011<sup>34</sup>.

<sup>34</sup> Dias, S. et al. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 2: A generalised linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. Report by the decision support unit. 2011.

Les traitements inclus pour l'analyse de référence étaient les traitements biologiques indiqués dans le psoriasis modéré à sévère :

- l'adalimumab 80 mg puis 40 mg,
- l'étanercept 25 mg par semaine, 50 mg par semaine, 50 mg deux fois par semaine,
- l'infliximab 5 mg/kg,
- l'ustekinumab 45 mg < 100 kg et 90 mg > 100 kg,
- le secukinumab 300 mg,
- l'ixekizumab 80mg Q2W, 80mg Q4W.

**Résultats :**

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les études à l'exception de l'origine ethnique. Toutefois, une analyse de sensibilité excluant les essais cliniques menés en Asie a confirmé que l'origine ethnique n'avait pas d'impact sur l'analyse de référence pour l'ixekizumab (Q2W).

Le score moyen à l'inclusion était homogène dans tous les essais, avec une moyenne de 21,1 (écart-type = 2,8).

Par rapport aux autres biothérapies indiquées dans le psoriasis, l'ixekizumab (toutes les 2 semaines) présente la probabilité la plus forte d'atteindre une amélioration donnée du score PASI (PASI 75, PASI 90 ou PASI 100, voir tableau 14), en particulier, par rapport :

- au secukinumab : OR = 1,41 (IC<sub>95%</sub> = [1,07-1,85])
- et à l'infliximab : OR = 1,42 (IC<sub>95%</sub> = [1,03-1,97])

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution étant donné la méthodologie indirecte des comparaisons et les limites de l'étude (hétérogénéité des protocoles et des critères d'inclusion).

**Tableau 14 : PASI analyse de référence – probabilité absolue d'atteindre une amélioration ≥ 75 %, ≥ 90 % ou de 100 % du score PASI**

	PASI 75			PASI 90			PASI 100		
	Probabilité (%)	2,5 %	97,5 %	Probabilité	2,5 %	97,5 %	Probabilité	2,5 %	97,5 %
<b>Ixekizumab 80 mg Q2W</b>	<b>89,5</b>	<b>84,1</b>	<b>93,8</b>	<b>72,3</b>	<b>62,9</b>	<b>80,6</b>	<b>41,4</b>	<b>31,4</b>	<b>51,9</b>
<i>Ixekizumab 80 mg Q4W</i>	85,3	78,6	90,8	65,0	54,9	74,4	33,6	24,4	43,7
<b>Secukinumab 300 mg</b>	<b>81,8</b>	<b>74,7</b>	<b>88,1</b>	<b>59,6</b>	<b>49,8</b>	<b>69,4</b>	<b>28,6</b>	<b>20,6</b>	<b>38,0</b>
<b>Infliximab 5 mg/kg</b>	<b>81,4</b>	<b>72,9</b>	<b>88,9</b>	<b>59,2</b>	<b>47,5</b>	<b>70,8</b>	<b>28,3</b>	<b>19,0</b>	<b>39,6</b>
Ustekinumab 45 mg	71,0	62,2	79,0	45,6	36,0	55,4	17,9	12,0	24,9
Ustekinumab 90 mg	75,1	66,2	82,8	50,5	40,1	60,9	21,4	14,3	29,5
Ustekinumab 45 mg < 100kg & 90 mg > 100kg	64,1	53,7	73,9	38,1	28,2	48,7	13,3	8,2	20,0
Adalimumab 80 mg/40 mg EOW	57,4	46,2	68,3	31,7	22,2	42,3	10,0	5,7	15,7
Étanercept 25 mg BIW	40,0	28,8	51,8	18,0	11,0	26,7	4,3	2,0	7,5
Étanercept 50 mg QIW	51,0	27,7	75,4	27,0	10,4	50,8	8,3	1,9	21,4
Placebo	4,7	3,2	6,6	1,0	0,6	1,5	0,1	0,0	0,1

BIW=Twice a week dosing regimen ; EOW=every other week ; QIW=Once weekly dosing regimen ; Q2W=Every second week dosing regimen ; Q4W=Every fourth week dosing regimen.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### 8.2.1.1 Données issues des UNCOVER 1, 2 et 3

Les résultats des études UNCOVER 1, 2 et 3 étant homogènes, les données de tolérance de présentées de façon agrégées.

#### ► Données à 12 semaines (période d'induction des études UNCOVER 1, 2 et 3 – ixekizumab versus étanercept et placebo)

Les résultats de tolérance ont été similaires pour les deux schémas posologiques de l'ixekizumab (toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de :

- 58,4 % avec l'ixekizumab Q2W, principalement : rhinopharyngite (9,5 %), réaction au site d'injection (10,0 %), érythème au site d'injection (4,5 %), céphalée (4,4 %) et infection des voies aériennes supérieures (4,4 %),
- 54 % avec l'étanercept, principalement : réaction au site d'injection (10,8 %), rhinopharyngite (7,4 %), infection des voies aériennes supérieures (4,6 %), céphalée (4,2 %) et érythème au site d'injection (3,9 %),
- 46,8 % avec le placebo, principalement : rhinopharyngite (8,7 %).

Les événements indésirables ont été considérés comme possiblement liés au traitement pour 29,7 % d'entre eux avec l'ixekizumab Q2W, 23,8 % avec l'étanercept et 13,0 % avec le placebo.

Dans la majorité des cas, les événements indésirables ont été légers à modérés, les événements indésirables sévères représentant 3,1 % des cas avec l'ixekizumab Q2W, 4,9 % avec l'étanercept et 3,5 % avec le placebo et les événements indésirables graves 1,7 % des cas avec l'ixekizumab Q2W, 1,9 % avec l'étanercept et 1,5 % avec le placebo.

Les événements indésirables graves survenus chez au moins 1 patient ont été une appendicite (n = 2) une dépression (n = 2), une cellulite (n = 1), une BPCO (n = 1), une maladie de Crohn (n = 1) et une tentative de suicide dans le groupe ixekizumab Q2W. Dans le groupe étanercept, seul un cas de cellulite a été rapporté et dans le groupe placebo, il a été rapporté un cas de cellulite et un cas de BPCO. A noter deux cas d'érysipèle observés dans le groupe ixekizumab Q4W.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période.

#### ► Données à 60 semaines (période de maintenance des études 1 et 2 – ixekizumab versus placebo)

Pour la phase maintenance, les patients répondeurs sous ixekizumab Q2W ou Q4W ont été re-randomisés à S12 pour recevoir l'ixekizumab Q12W, l'ixekizumab Q4W ou le placebo. Seule la posologie Q4W a été retenue pour la phase de maintenance. Les résultats en termes d'incidence ont été exprimés en nombre de cas pour 100 patients-années (PA) ajusté sur la durée d'exposition.

L'incidence des patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de :

- 97,9 pour 100 PA avec l'ixekizumab Q4W, principalement : rhinopharyngite (25,1 pour 100 PA), infection des voies aériennes supérieures (11,6 pour 100 PA), céphalée (8,9 pour 100 PA), réaction au site d'injection (8,3 pour 100 PA),
- 125,5 pour 100 PA avec le placebo, principalement : rhinopharyngite (25,0 pour 100 PA), infection des voies aériennes supérieures (16,8 pour 100 PA), céphalée (6,0 pour 100 PA), diarrhée (6,5 pour 100 PA) et arthralgie (6,5 pour 100 PA).

Les événements indésirables ont été considérés comme possiblement liés au traitement pour 39,5 pour 100 PA avec l'ixekizumab Q4W et 44,0 pour 100 PA avec le placebo.

Dans la majorité des cas, les événements indésirables ont été légers à modérés, les événements indésirables sévères représentant 9,8 pour 100 PA avec l'ixekizumab Q4W et 11,4 pour 100 PA avec le placebo et les événements indésirables graves, 7,7 pour 100 PA avec l'ixekizumab Q4W et 8,1 pour 100 PA avec le placebo.

Les événements indésirables graves survenus chez au moins 1 patient ont été une chute (n = 2), une cholécystite (n = 2), une coronopathie (n = 1) une hernie inguinale (n = 1) et une ostéoarthrite (n = 1). Dans le groupe placebo, 2 cas de chute ont été rapportés.

Deux décès ont été rapportés au cours de cette période dans l'étude UNCOVER 1, dont un qui a été considéré comme potentiellement lié au traitement par ixekizumab Q2W. Le décès a été attribué à un infarctus du myocarde survenu après 246 jours de traitement chez une patiente de 70 ans ayant de multiples facteurs de risque cardio-vasculaires. L'autre décès est survenu chez un homme de 52 ans traité par ixekizumab Q4W. La cause du décès est inconnue.

### ► Anticorps neutralisants

Entre 9 et 17 % des patients traités par ixekizumab (respectivement toutes les 2 ou toutes les 4 semaines au cours de la période d'induction puis toutes les 4 semaines au cours de la période de maintenance) ont développé des anticorps anti-médicament.

La majorité des patients traités par ixekizumab avait une faible concentration en anticorps anti-médicament, sans impact sur leur réponse à l'ixekizumab (évaluation réalisée jusqu'à la 60<sup>ème</sup> semaine) ;

Seuls les patients qui avaient des taux importants d'anticorps anti-médicaments (« *high titer* ») ET chez qui des anticorps neutralisants ont été détectés (« *Nab positivity* »), ont eu une perte d'efficacité à 12 semaines :

- 0,42 % des patients traités par ixekizumab toutes les 2 semaines (N = 5) au cours de la période d'induction ;
- 1,7 % des patients traités par ixekizumab toutes les 4 semaines (N=19) au cours de la période d'induction ;

Parmi les patients répondeurs à 12 semaines [sPGA (0,1)], aucun n'a eu d'anticorps neutralisants au cours de la période de maintenance [aucun n'avait de taux élevé d'anticorps anti-médicament ( $\geq 1/1280$ )]. Par ailleurs, le maintien de la réponse au traitement n'était pas lié au taux d'anticorps détectés.

#### 8.2.1.2 Données issues de l'étude RHBS versus ustekinumab

Les résultats concernent la première phase de l'étude (12 semaines).

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 56,3 % des patients du groupe ixekizumab et 62,7 % des patients du groupe ustekinumab. Les événements indésirables ont été considérés comme graves dans 1,5 % des cas (1 cas d'angor instable et 1 cas de gastroentérite bactérienne) dans le groupe ixekizumab. Aucun n'a été considéré comme grave dans le groupe ustekinumab.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été une rhinopharyngite (16,3 % dans le groupe ixekizumab versus 19,9 % dans le groupe ustekinumab), une réaction au site d'injection (14,1 % versus 0,6 %), principalement un érythème au site d'injection (6,7 % versus 0 %), une céphalée (5,2 % versus 6,6 %) et une diarrhée (3,0 % versus 1,8 %).

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 12 semaines de traitement.

### 8.2.2 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques a été mis en place.

Les risques identifiés importants sont :

- infections

- réactions d'hypersensibilité
- neutropénie

Les risques potentiels importants sont :

- maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn et colite ulcéraire)
- événements majeurs cérébro/cardiovasculaires
- cancers.

Les données manquantes sont :

- sécurité à long terme (événements avec une faible fréquence / ou long délai de survenue)
- sécurité chez les patients avec une infection active (HIV, hépatite B, C)
- utilisation chez les enfants
- utilisation chez la femme enceinte et allaitante
- utilisation chez les patients avec une fonction hépatique altérée
- utilisation chez les patients avec une fonction rénale altérée
- utilisation chez les patients > 75 ans
- réponse immune aux vaccins vivants

### 8.2.3 Données issues du RCP

Événements indésirables d'intérêt :

#### « Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées étaient érythème et douleur. Pour la majorité, ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas donné lieu à l'arrêt de Taltz.

#### *Infections*

Pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis en plaques, des infections ont été rapportées chez 27,2 % des patients traités par Taltz pendant une durée maximale de 12 semaines, contre 22,9 % des patients traités par placebo.

La majorité des infections était non grave et d'intensité légère à modérée, la plupart n'ont pas nécessité un arrêt de traitement. Des infections graves sont survenues chez 13 patients (0,6 %) traités par Taltz et chez 3 patients (0,4 %) traités par le placebo (voir rubrique 4.4). Sur la durée totale du traitement, les infections ont été rapportées chez 52,8 % des patients traités par Taltz (46,9 pour 100 patients année). Les infections graves ont été rapportées chez 1,6 % des patients traités par Taltz (1,5 pour 100 patients-année).

#### *Évaluation biologique de la neutropénie et thrombopénie*

9 % des patients traités par Taltz ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été  $\geq 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu Taltz ont eu un taux de neutrophiles  $< 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de Taltz.

3 % des patients exposés à Taltz ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre  $< 150\ 000$  plaquettes/mm<sup>3</sup> et  $\geq 75\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

#### *Immunogénicité*

Environ 9 à 17 % des patients traités par Taltz à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-médicament ; dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par Taltz ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique. Le lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus après mise sous traitement n'a pas clairement été établi. »

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'ixekizumab ont été évaluées dans trois études cliniques randomisées en double aveugle, l'une versus placebo (UNCOVER 1) et deux versus placebo et à l'étanercept (UNCOVER 2 et 3), réalisées chez des patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère, candidats à un traitement systémique et/ou à la photothérapie. Les études ont comporté une phase d'induction de 12 semaines et une phase de maintenance jusqu'à la semaine 60. Les co-critères de jugement principaux (analyse hiérarchique) étaient 1) le pourcentage de répondeurs sPGA (0, 1) à la semaine 12 et dont le sPGA s'est amélioré d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion et 2) le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12.

Les résultats de ces trois études ont montré des résultats similaires.

L'ixekizumab, administré à la dose de 80 mg toutes les 2 semaines (Q2W) a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux avec des valeurs de :

- 81,8 %, 83,2 % et 80,5 % pour l'ixekizumab versus 3,2 %, 2,4 % et 6,7 % avec le placebo, respectivement dans les études UNCOVER 1, 2 et 3, en termes de pourcentage de répondeurs sPGA (0, 1) à S12 avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion ( $p < 0,001$ ) ;
- 89,1 %, 89,7 % et 87,3 % pour l'ixekizumab versus 3,9 %, 2,4 % et 7,3 % pour le placebo, respectivement dans les études UNCOVER 1, 2 et 3, en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 ( $p < 0,001$ ).

Des analyses en sous-groupes ont montré des résultats similaires versus placebo chez les patients les patients en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à au moins 3 (analyse *ad-hoc*) ou 2 (analyse *post-hoc*) traitements systémiques non biologiques.

L'ixekizumab a été supérieur à l'étanercept (50 mg 2 fois/semaine) en termes de pourcentage de répondeurs sPGA (0, 1) à S12 avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion (83,2 % et 80,5 % avec l'ixekizumab versus 36,0 % et 41,6 % avec l'étanercept respectivement dans les études UNCOVER 2 et 3,  $p < 0,001$ ) et en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 (89,7 % et 87,3 % versus 41,6 % et 53,4 % respectivement dans les études UNCOVER 2 et 3,  $p < 0,001$ ).

L'ixekizumab a également été supérieur à l'étanercept dans les deux études en termes de pourcentage de répondeurs sPGA (0), PASI 90 et PASI 100 à S12 avec des différences importantes *versus* étanercept de l'ordre de 30 à 35 % en termes de répondeurs sPGA (0) et PASI 100 et de l'ordre 40 à 50 % en termes de répondeurs PASI 90 mais aussi en termes de qualité de vie (score DLQI) et de prurit (score Itch NRS).

Les pourcentages de répondeurs sPGA = 0, sPGA (0,1), PASI 75, PASI 90 et PASI 100 ont été maintenus à S60 par rapport à S12 chez les patients initialement traités par Ixekizumab Q2W puis par ixekizumab Q4W au cours de la phase de maintenance. Pour ces mêmes critères de jugement, les patients initialement traités par placebo ou par étanercept puis par ixekizumab Q4W ont obtenu des pourcentages de répondeurs similaires à ceux traités par ixekizumab depuis le début de l'étude

Par ailleurs, les résultats intermédiaires (fin de la période d'induction à S12) d'une étude randomisée en double aveugle versus ustekinumab (45 ou 90 mg en fonction du poids) sont disponibles. Les patients inclus avaient un psoriasis chronique modéré à sévère en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à au moins 1 traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou photothérapie).

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 (critère de jugement principal) a été plus important dans le groupe ixekizumab (75,0 %) que dans le groupe ustekinumab (42,4 %) (OR = 9,95, IC<sub>95%</sub> = [1,96 ; 5,94],  $p = 0,0035$ ). L'ixekizumab a également été supérieur à l'ustekinumab en termes de répondeurs sPGA (0, 1), PASI 75 et PASI 100 mais pas en termes de sPGA (0).

Une analyse en sous-groupes (prévue au protocole) a montré des résultats similaires en termes de répondeurs PASI 90 à S12 chez les patients en échec à 2 traitements systémiques non biologiques (64 % versus 42,4 %) ou en échec à 3 traitements systémiques non biologiques (100 % versus 53,3 %).

Les événements indésirables les plus fréquents observés avec l'ixekizumab au cours des études cliniques ont été principalement des infections des voies aériennes supérieures (en particulier une rhinopharyngite), des réactions au site d'injection (en particulier un érythème), une céphalée et des troubles gastro-intestinaux (diarrhée). La tolérance a été similaire à celle de l'ustekinumab, à l'exception des réactions au site d'injection qui ont été plus fréquentes avec l'ixekizumab (14,1 % versus 0,6 %). Dans la majorité des cas, les événements indésirables ont été légers à modérés, toutefois, le plan de gestion des risques prévoit le suivi d'effets indésirables identifiés importants (infections, réactions d'hypersensibilité et neutropénie) et d'effets indésirables potentiels importants (maladies inflammatoires digestives telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, événements majeurs cérébro/cardiovasculaires et cancers).

Au total, ces données ont mis en évidence une quantité d'effet importante après traitement par ixekizumab en termes de réduction de la sévérité et de l'étendue des lésions et d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. Ces améliorations ont été observées par rapport au placebo mais aussi par rapport à deux autres comparateurs actifs, l'étanercept et l'ustekinumab. On ne dispose pas de comparaison ni avec le secukinumab, autre inhibiteur de l'IL-17, ni avec l'infliximab, toutefois, les données d'une méta-analyse de comparaison indirecte suggèrent une supériorité de l'ixekizumab par rapport au secukinumab et à l'infliximab. Il convient de noter que la différence est moindre qu'avec les autres traitements systémiques biologiques du psoriasis et résultats doivent être confirmés dans des études de comparaison directe. Il peut cependant être considéré que l'ixekizumab est susceptible d'apporter, au même titre que le secukinumab qui a aussi démontré sa supériorité par rapport à l'étanercept et à l'ustekinumab, un impact modéré en termes de morbidité et de qualité de vie.

Des doutes persistent sur la transposabilité des résultats à la pratique réelle non seulement en termes d'efficacité mais aussi de tolérance. En effet, les patients inclus dans les études étaient en échec des traitements topiques et candidats à un traitement systémique non biologique ou à la photothérapie, ce qui correspond à une population moins sévère que celle devant être traitée par un traitement systémique biologique conformément à la stratégie thérapeutique actuellement validée, c'est-à-dire les patients atteints de psoriasis 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.

Bien que les analyses en sous-groupes suggèrent une quantité d'effet conservée chez les patients en échec à au moins 2 ou 3 traitements systémiques non biologiques, ces résultats doivent être confirmés dans une étude clinique comportant une analyse principale dans cette population. Par ailleurs, des données de tolérance à long terme sont nécessaires pour confirmer le profil de tolérance de l'ixekizumab et disposer de données sur les risques potentiels, notamment les risques de maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), de maladies cérébro/cardiovasculaires et de cancers.

Malgré les limites en termes de transposabilité de ces études, mais du fait de son efficacité et des phénomènes d'échappements observés avec les traitements du psoriasis, l'ixekizumab devrait contribuer à la couverture du besoin de santé médical dans le traitement du psoriasis chronique sévère.

## 08.4 Programme d'études

Etudes en cours ou à venir dans le psoriasis en plaques :

- Suivi à long terme (3 ans) des patients des études UNCOVER 1,2 et 3 (en cours).
- Evaluation d'un nouveau schéma posologique de maintenance (toutes les 2 semaines) : étude de phase III, randomisée en double aveugle versus le schéma actuel, de 52 semaines (en cours).

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ixekizumab sur une nouvelle localisation (psoriasis génital) : étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo, de 12 semaines (en cours).
- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance versus fumarol et méthotrexate : étude de phase IIIb randomisée en double aveugle, de 24 semaines (en cours).
- Etude de la rapidité d'action de l'ixekizumab : étude de phase IIIb non comparative (en cours).
- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'ixekizumab chez les enfants âgés de 6 à 18 ans : étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, de 12 semaines (début 2017)
- Etude observationnelle américaine (protocole en cours de rédaction).

#### Développements en cours dans d'autres indications :

- Rhumatisme psoriasique (AMM prévue en 2018)
- Spondylarthrite axiale radiographique et non radiographique (AMM prévue en 2020).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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'antraline 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 (étanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab et secukinumab).

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. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, il peut être utile pour retarder la mise sous traitement par les traitements biologiques.

Les anti-TNF $\alpha$  (étanercept, infliximab, adalimumab), l'ustekinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 et le secukinumab, inhibiteur de l'IL-17, 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).

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

Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme de l'ixekizumab, TALTZ 80 mg est à réserver au 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.

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixekizumab<sup>35</sup> sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **010.1 Service Médical Rendu**

▮ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

▮ Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

▮ Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme de l'ixekizumab, TALTZ 80 mg est à réserver au 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.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

#### **▮ Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologique associée à une altération importante de la qualité de vie,

---

<sup>35</sup> cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

- mais de sa faible prévalence,
  - du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
  - de la démonstration de l'efficacité de l'ixekizumab et son impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pouvant être considéré comme modéré,
  - mais des doutes sur la transposabilité des résultats en termes d'efficacité et de tolérance,
  - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
  - de l'absence de comparaison directe au secukinumab et à l'infliximab,
- TALTZ 80 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Par conséquent, la Commission considère que 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.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.
- et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 010.2 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.

## 010.3 Population cible

La population cible de TALTZ est définie par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication. Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses

moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3 %) issue de la littérature.

Sur ces bases, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par TALTZ peut être estimé à moins de 10 000 par an.

Par ailleurs, différentes sources de données de marché (étude IMS, données Icomed, données PMSI 2012), permettent d'évaluer que le nombre de patients atteints de psoriasis en plaques sous biothérapie en 2014 seraient de 12 000 patients.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

### ► Demande de données

La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis chronique sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :
  - le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
  - la stratégie thérapeutique
  - la toxicité à long terme (notamment carcinologique, cardiovasculaire, cutanée, et risques infectieux)
  - l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA, STELARA, INFLECTRA, BENAPALI, FLIXABI, COSENTYX et TALTZ, selon une méthodologie et un protocole similaires ;
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

## Définition des critères de jugement utilisés dans les études cliniques

### ► Evaluation de la réponse clinique : scores PASI et sPGA

#### **Score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)**

Le score PASI est évalué par le médecin et combine, pour chacune des quatre régions anatomiques du corps (tête et cou, tronc, membre supérieur, membre inférieur), une évaluation de l'étendue (surface corporelle) et de la sévérité des lésions (desquamation, érythème, induration/infiltration), aboutissant à un score allant de 0 (absence de lésion) à 72 (psoriasis le plus sévère). Une réponse clinique significative correspond à l'atteinte d'un PASI 75 (défini comme une amélioration d'au moins 75 % du score PASI initial). Autres critères utilisés : PASI 90 (amélioration d'au moins 90 % du score PASI initial) et PASI 100 (disparition complète des lésions psoriasiques).

#### **Score sPGA (*Physician Global Assessment*)**

Le score PGA évalue la sévérité de l'ensemble des lésions psoriasiques du patient, de façon globale et à un moment donné. Le psoriasis est classé par le médecin en cinq catégories : blanchi (0), minime (1), léger (2), modéré (3), sévère (4), très sévère (5). Une réponse clinique significative est définie comme un sPGA = 0 ou 1. Autre critère de jugement utilisé : sPGA=0 (disparition complète des lésions psoriasiques).

**Ces deux co-critères de jugement principaux ont été recommandés par l'EMA et la FDA.**

### ► Score de prurit : Itch NRS (*Itch Numerinc Rating Scale*)

Auto-questionnaire complété par le patient évaluant le niveau maximal du prurit ressenti au cours des 24 dernières heures (score de 0 à 10, 0 = absence de prurit et 10 = prurit maximal imaginable). Une réponse clinique significative a été définie comme une réduction d'au moins 4 points du score itch NRS. Cet outil a été développé et validé en accord avec la FDA.

### ► Score de qualité de vie : DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

Le score DLQI mesure l'impact du psoriasis sur la qualité de vie. Il s'agit d'une échelle basée sur un questionnaire comportant 10 questions sur l'impact du psoriasis sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente (activités quotidiennes, émotions, travail, loisirs, couple, vie sociale...). Le résultat se situe entre 0 et 30. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est sévère. La maladie est considérée comme sévère pour des scores  $\geq 10$ .

Le score DLQI doit être interprété de la façon suivante : 0 à 1 = pas d'impact, 2 à 5 = impact modéré, 11 à 20 = impact important, 21 à 30 = impact très important.

Une amélioration significative du score de qualité de vie a été définie comme une amélioration du score PASI d'au moins 5 points.

### ► Score de localisations particulières

Pour les patients dont le psoriasis était localisé dans des régions difficiles à traiter (ongles, cuir chevelu, région palmo-plantaire), des scores spécifiques ont été utilisés :

#### **Score NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*)**

Ce score est utilisé pour les patients avec un psoriasis unguéal des mains. Il évalue la sévérité du psoriasis au niveau du lit de l'ongle et de la matrice de l'ongle. Chaque ongle de la main est divisé en 4 quadrants. A chaque ongle est attribué un score (de 0 à 4) pour le lit de l'ongle et un autre (de 0 à 4 également) pour la matrice de l'ongle. Le score NAPSI pour chaque ongle est la somme de ces deux scores (lit et matrice de l'ongle) et sa valeur maximale est égale à 8. Chacun des doigts est évalué et le score NAPSI total est obtenu en additionnant les scores obtenus pour chaque ongle (0 à 80).

**Score PSSI (*Psoriasis Scalp Severity Index*)**

Ce score est utilisé pour les patients atteints de psoriasis du cuir chevelu. Le score PSSI est un score composite obtenu en multipliant la somme des scores évaluant l'érythème, l'induration et la desquamation, par un score évaluant l'étendue des lésions du cuir chevelu (score allant de 0 à 72).

**Score PPASI (*Palmar Plantar Area and Severity Index*)**

Le score PPASI est utilisé pour les patients atteints d'un psoriasis palmo-plantaire. Le score PPASI est un score composite obtenu en multipliant la somme des scores évaluant l'érythème, l'induration et la desquamation, par un score évaluant l'étendue des lésions palmaires et plantaires (score allant de 0 à 72).