



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 JUILLET 2022

Anti-TNF α : CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol)
REMSIMA 120 mg (infliximab)

Anti-interleukines : COSENTYX 150 mg et 300 mg (sécukinumab)
TALTZ 80 mg (ixekizumab)
KYNTHEUM 210 mg (brodalumab)
TREMFA 100 mg (guselkumab)
SKYRIZI 75 mg et 150 mg (risankizumab)
ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab)

Réévaluation

► L'essentiel

Réévaluation dans l'indication du psoriasis en plaques de l'adulte :

Maintien d'un avis favorable au remboursement dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les traitements actuels du psoriasis 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 systémiques. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements systémiques.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au méthotrexate, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie

Selon les recommandations de la Société française de dermatologie (SFD) de 2019, le méthotrexate reste le traitement systémique de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

Les traitements systémiques biologiques sont proposés après échec des traitements conventionnels. On dispose des anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol), d'un anti-IL-12/23 (ustekinumab), d'anti-IL17 (sécukinumab et ixekizumab), d'un anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab), d'un anti-IL17A/17F (bimekizumab) et d'anti-IL23 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab). On dispose également de l'aprémilast un inhibiteur de la phosphodiesterase 4. Sa place dans la stratégie thérapeutique est mal définie en l'absence de comparaison aux traitements systémiques biologiques.

Les recommandations de la SFD, notamment en ce qui concerne la hiérarchisation d'utilisation de ces traitements sont en cours d'actualisation.

Dans ses avis du 5 mai 2021, concernant la réévaluation de 4 médicaments systémiques biologiques, compte tenu :

- des données rassurantes de l'étude observationnelle PSOBITEQ 1, chez des patients instaurant un traitement par ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) sur le respect des conditions de mise sous traitement des patients en termes de sévérité des symptômes, d'étendue des lésions, d'impact sur la qualité de vie et d'antécédents de traitement et
- des données actualisées de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

la Commission a considéré que désormais ces spécialités étaient des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission a rappelé que le méthotrexate restait le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

Place du médicament :

Compte tenu :

- des données d'efficacité à long terme montrant le maintien de l'efficacité de ces médicaments ;
- des données rassurantes de l'étude observationnelle PSOBITEQ 2 sur le respect des conditions de mise sous traitement en termes de sévérité des symptômes, d'étendue des lésions, d'impact sur la qualité de vie et d'antécédents de traitement, chez des patients ayant débuté un traitement par COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab) ;
- des données de pharmacocinétique ayant démontré l'équivalence entre l'infliximab par voie sous-cutanée (SC) et l'infliximab par voie intraveineuse (IV) (REMSIMA 100 mg (IV), biosimilaire de REMICADE précédemment réévalué) chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV chez des patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, complétées par des données cliniques ayant démontré l'équivalence entre les formes SC et IV de l'infliximab chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ;
- des données actualisées de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé pour ces médicaments,

la Commission considère que désormais les spécialités REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), CIMZIA (certolizumab pegol), COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab) sont des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine

ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019).

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

► **CIMZIA (certolizumab pegol), REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), COSENTYX (sécukinumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab)**

Motif de l'examen	Réévaluation
Indication concernée	<u>Indication de l'AMM :</u> REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab) : « 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). » CIMZIA (certolizumab pegol) : « Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. » COSENTYX (sécukinumab), ILUMETRI (tildrakizumab), KYNTHEUM (brodalumab), SKYRIZI (risankizumab) et TREMFYA (guselkumab) : « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. » <u>Périmètre de remboursement actuel :</u> Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - 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 et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
SMR	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM pour les spécialités CIMZIA, COSENTYX, ILUMETRI, KYNTHEUM, SKYRIZI et TREMFYA. MODERE dans l'indication de l'AMM pour REMSIMA 120 mg (SC) justifié par l'absence de données cliniques évaluant l'infliximab SC dans le psoriasis en plaques, la démonstration de l'efficacité étant basée sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde).
ASMR	Pas de modification des conclusions précédentes
ISP	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - des données d'efficacité à long terme montrant le maintien de l'efficacité de ces médicaments ; - des données rassurantes de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 2 sur le respect des conditions de mise sous traitement en termes de sévérité des symptômes, d'étendue des lésions, d'impact sur la qualité de vie et d'antécédents de traitement, chez des patients ayant débuté un traitement par COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab) ; - des données de pharmacocinétique ayant démontré l'équivalence entre l'infliximab par voie sous-cutanée (SC) et l'infliximab par voie intraveineuse (IV) (REMSIMA 100 mg (IV), biosimilaire de REMICADE précédemment réévalué) chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV chez des patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, complétées par des données cliniques ayant démontré l'équivalence entre les formes SC et IV de l'infliximab chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ; - des données actualisées de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé pour ces médicaments ;

	la Commission considère que désormais les spécialités REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), CIMZIA (certolizumab pegol), COSENTYX (sécukinumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab) sont des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019). La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.
Population cible	77 350 patients

► TALTZ (ixekizumab)

Motif de l'examen	Réévaluation
Indication concernée	<u>Indication de l'AMM</u> : « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. » <u>Périmètre de remboursement actuel</u> : Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - 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 et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
SMR	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Compte tenu : ▪ de la démonstration dans l'étude de phase III IXORA-R ayant inclus des adultes ayant un psoriasis en plaque modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, de la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab (TREMFYA) : - sur le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente (41,3 % dans le groupe ixekizumab versus 24,9 % dans le groupe guselkumab, $p < 0,001$) et, - sur les pourcentages de répondeurs PASI 50/75/90/100 et sPGA = 0 aux semaines 2, 4, 8 ou 12 (critères de jugement secondaires hiérarchisés), ▪ d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines, malgré : ▪ l'absence de démonstration d'une supériorité versus guselkumab à la semaine 24 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 100 (dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé), TALTZ 80 mg (ixekizumab), apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) par rapport à TREMFYA (guselkumab), chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique.
ISP	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - des données d'efficacité à long terme montrant le maintien de l'efficacité de l'ixekizumab ;

	- des données rassurantes de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 2 sur le respect des conditions de mise sous traitement en termes de sévérité des symptômes, d'étendue des lésions, d'impact sur la qualité de vie et d'antécédents de traitement, chez des patients ayant débuté un traitement par TALTZ (ixekizumab) ; - des données actualisées de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé pour ce médicament ; La Commission considère que désormais TALTZ (ixekizumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019). La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.
Population cible	77 350 patients

TABLE DES MATIÈRES

	L'essentiel	1
	Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?	1
01	Contexte	9
02	Indications	10
03	Posologie	10
04	Besoin médical	11
05	Comparateurs cliniquement pertinents	11
	05.1 MÉDICAMENTS	12
	05.2 Comparateurs non médicamenteux	17
06	Rappel des précédentes évaluations	17
	06.1 CIMZIA (certolizumab pegol)	17
	06.2 REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab).....	18
	06.3 COSENTYX (sécukinumab).....	19
	06.4 TALTZ (ixekizumab).....	20
	06.5 KYNTHEUM (brodalumab)	21
	06.6 TREMFYA (guselkumab)	22
	06.7 SKYRIZI (risankizumab)	23
	06.8 ILUMETRI (tildrakizumab).....	26
07	Analyse des données disponibles	27
	07.1 Résultats intermédiaires de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 2 pour COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab) et KYNTHEUM (brodalumab)	28
	7.1.1 Protocole de l'étude	28
	7.1.2 Résultats.....	33
	07.2 Résumé des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance	33
	7.2.1 CIMZIA (certolizumab pegol, anti-TNF α).....	33
	7.2.2 REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab, anti-TNF α).....	34
	7.2.3 COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17)	35
	7.2.4 TALTZ (ixekizumab)	39
	7.2.5 KYNTHEUM (brodalumab)	41
	7.2.6 TREMFYA (guselkumab)	42
	7.2.7 SKYRIZI (risankizumab)	44
	7.2.8 ILUMETRI (tildrakizumab).....	45
	7.2.9 Méta-analyse Cochrane de Sbidian et al (2021)	47
	7.2.10 Méta-analyse d'Armstrong et al (2020)	49
	7.2.11 Méta-analyse de Yasmeen et al (2020)	50
08	Résumé et discussion	51
	08.1 Rappel du contexte	51
	08.2 Etude PSOBIOTEQ 2	52
	08.3 Nouvelles données d'efficacité et de tolérance	54

09	Place dans la stratégie thérapeutique	56
010	Conclusions de la Commission	58
010.1	Service Médical Rendu	58
10.1.1	CIMZIA (certolizumab pegol)	58
10.1.2	REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab).....	59
10.1.3	COSENTYX (sécukinumab).....	60
10.1.4	TALTZ (ixekizumab)	60
10.1.5	KYNTHEUM (brodalumab)	61
10.1.6	TREMFYA (guselkumab)	61
10.1.7	SKYRIZI (risankizumab)	62
10.1.8	ILUMETRI (tildrakizumab).....	63
010.2	Amélioration du Service Médical Rendu	64
10.2.1	CIMZIA (certolizumab pegol), REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), COSENTYX (sécukinumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab),	64
10.2.2	TALTZ (ixekizumab)	64
010.3	Population cible	65
011	Autres Recommandations de la Commission	66
012	Informations administratives et réglementaires	67
013	ANNEXE : Résultats de l'étude PSOBIOTEQ 2.....	71
013.1	Recrutement des centres investigateurs.....	71
013.2	Données concernant les patients à l'inclusion	71
13.2.1	Effectif de l'étude	71
13.2.2	Principales caractéristiques des patients à l'instauration du traitement d'intérêt.....	72
13.2.3	Principales caractéristiques de la maladie à l'instauration du traitement d'intérêt.....	74
13.2.4	Antécédents de traitements	76
13.2.5	Modalités de prescription du médicament biologique à l'instauration du traitement..	78
013.3	Résultats d'efficacité et de qualité de vie sur le suivi des patients jusqu'à 12 mois (KYNTHEUM) ou 36 mois (COSENTYX et TALTZ)	79
13.3.1	Effectif au cours du suivi	79
13.3.2	Description des modalités de prescription du médicament biologique au cours du suivi	80
13.3.3	Maintien du traitement au cours du suivi	81
13.3.4	Résultats sur les scores de sévérité.....	83
13.3.5	Résultats sur la qualité de vie	86
013.4	Résultats de tolérance.....	90
13.4.1	Résumé des données de tolérance.....	90
13.4.2	Détail des EI	91
13.4.3	Fréquence des rebonds	94

Il s'agit de la réévaluation des médicaments systémiques biologiques ayant une indication dans le psoriasis en plaques de l'adulte. La Commission de la Transparence a déjà procédé à la réévaluation des spécialités ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab), REMICADE (infliximab) et STELARA (ustekinumab) (avis du 5 mai 2021). Dans le présent avis, seuls sont concernés les médicaments suivants :

- les anti-TNF certolizumab pegol (CIMZIA), infliximab (REMSIMA 120 mg (SC)),
- les anti-interleukines anti-IL17 sécukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ),
- l'anti-récepteur de l'IL17 brodalumab (KYNTHEUM) et
- les anti-interleukines anti-IL23 guselkumab (TREMFYA), risankizumab (SKYRIZI) et tildrakizumab (ILUMETRI).

La spécialité BIMZELX (bimekizumab, anti-IL17A/17F) fera l'objet d'un avis ultérieur.

Ces médicaments ont obtenu une AMM dans le psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, excepté REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie-sous-cutanée (SC) qui a un périmètre d'indication plus restreint, similaire à celui de l'infliximab par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires, notamment REMSIMA 100 mg (IV)) à savoir, 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).

Lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à leur inscription dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de psoriasis en plaques de l'adulte les plus sévères définies par :

- 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 et la photothérapie et ;
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Le SMR avait été considéré comme insuffisant dans les autres situations cliniques.

Le périmètre de remboursement avait été restreint en raison, pour cette nouvelle classe de médicaments dans le psoriasis en plaques, des incertitudes sur le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme (notamment les risques infectieux, immunogène et cancérogène).

Afin d'écarter ces incertitudes et de vérifier si l'instauration du traitement était conforme à l'indication remboursable, l'avis favorable de la Commission avait été assorti d'une demande de mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France ayant pour objectif de :

- Décrire 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 grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- Documenter 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 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, y compris cutanée, et les 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).

Ainsi, les cohortes prospectives PSOBIOEQ 1 puis PSOBIOEQ 2 ont été mises en place avec l'inclusion de patients débutant un traitement par l'un des médicaments suivants :

- pour PSOBIOEQ 1 : ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) et,
- pour PSOBIOEQ 2 : COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab) et KYNTHIUM (brodalumab).

Les autres anti-TNF et anti-interleukines plus récents n'ont pas été inclus dans la cohorte PSOBIOEQ 2 : CIMZIA (certolizumab pegol), REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab), ILUMETRI (tildrakizumab) et BIMZELX (bimekizumab).

Le 5 mai 2021, la Commission a réévalué les quatre médicaments inclus dans PSOBIOEQ 1, notamment sur la base des résultats intermédiaires de cette cohorte après 3 ans de suivi, et a considéré que **le service médical rendu était devenu important dans l'ensemble de l'indication de l'AMM** soit dans les **formes modérées à sévères** du psoriasis en plaques de l'adulte qui nécessite un traitement systémique et, pour l'infliximab, en cas d'échec, ou, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie.

La Commission de la Transparence a souhaité réévaluer les autres traitements biologiques, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, et au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis la précédente évaluation de ces médicaments par la Commission, dont les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOEQ 2 après 1 an ou 3 ans de suivi sur les 5 ans de suivi que compte l'étude.

02 INDICATIONS

Indication dans le psoriasis en plaques de l'adulte (voir le RCP pour les autres indications) :

Spécialités	Indication
REMSIMA (infliximab)	« 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). »
CIMZIA (certolizumab pegol)	« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. »
COSENTYX (sécukinumab) ILUMETRI (tildrakizumab) KYNTHIUM (brodalumab) SKYRIZI (risankizumab) TALTZ (ixekizumab) TREMFYA (guselkumab)	« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MÉDICAL

Le psoriasis (toutes formes confondues) est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 4,42 % de la population générale en France¹. Le psoriasis en plaques représente 80 % des formes de psoriasis², soit une prévalence de 3,5 % 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 d'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 fortement 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) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, acitrétine (rétinoïde), méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

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 thérapeutique.

Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés compte tenu des phénomènes d'échappement, de contre-indications et d'intolérance.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Pour chacune des spécialités CIMZIA (certolizumab pegol), REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), COSENTYX (sécukinumab), ILUMETRI (tildrakizumab), KYNTHEUM (brodalumab), TALTZ (ixekizumab), TREMFYA (guselkumab) et SKYRIZI (risankizumab) les comparateurs cliniquement pertinents sont pour chacun les autres médicaments biologiques recommandés comme traitement systémique de 2^e intention chez les adultes ayant un psoriasis en plaques sévère en échec des traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine ou photothérapie).

¹Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016 ; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

² Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

05.1 MÉDICAMENTS

Parmi les comparateurs médicamenteux, on peut distinguer :

- un anti-TNF α administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
- quatre anti-TNF α administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), etanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA) et infliximab (REMSIMA 120 mg),
- un anti IL-12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
- deux anti-IL17A administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et sécukinumab (COSENTYX) ,
- un anti-IL17A/17F administré en SC : bimekizumab (BIMZELX)
- un anti-récepteur de l'IL17 administré en SC : brodalumab (KYNTHEUM),
- trois anti-IL-23 administrés en SC : guselkumab (TREMFYA), et tildrakizumab (ILUMETRI) et risankizumab (SKYRIZI),
- un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

Le tableau 1 rappelle l'ensemble des médicaments utilisés dans cette indication et les conclusions de la Commission en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Tableau 1 : Médicaments recommandés dans le psoriasis en plaques de l'adulte sévère en échec des traitements systémiques de première intention.

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
Anti-TNFα					
REMICADE IV (infliximab) <i>MSD France</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques (PP) 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.	26/04/2006 (inscription) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2006 : Partage l' <u>ASMR III</u> d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab) <i>Celltrion Healthcare France</i>	Traitement du PP 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.	07/10/2021	MODERE ³ Traitement du 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. INSUFFISANT dans les autres situations.	ASMR V par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques	Oui
ENBREL (etanercept) <i>Pfizer</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP 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	02/03/2005 (extension d'indication) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2005 : <u>ASMR III</u> dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.	Oui
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP, 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.	28/05/2008 (extension d'indication) 25/09/2014 (renouvellement de l'inscription) 05/05/2021	IMPORTANT	2008 : <u>ASMR V</u> par rapport aux autres Anti-TNFα (Remicade et Enbrel).	Oui

³ SMR modéré justifié notamment par l'absence de données cliniques évaluant l'infliximab SC dans cette indication, la démonstration de l'efficacité étant basée sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde).

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
		(réévaluation)			
CIMZIA (certolizumab pegol) UCB Pharma SA	Traitement du PP chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	06/02/2019 (extension d'indication)	IMPORTANT Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - 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 ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT dans les autres situations cliniques	<u>ASMR V</u> par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNFα et anti-interleukines).	Oui
Anti-interleukines					
STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	Traitement du PP 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 ou la puvathérapie.	13/05/2009 (inscription) 05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2009 : <u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à Enbrel.	Oui
COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma SAS	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	IMPORTANT Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - 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 ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT dans les autres situations cliniques	<u>ASMR IV</u> par rapport à Stelara.	Oui
TALTZ (ixekizumab) Lilly France	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx.	Oui

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
KYNTHEUM (brodalumab) <i>Leo Pharma</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018 (inscription)	idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx et Taltz.	Oui
TREMFYA (guselkumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/03/2020 (réévaluation)	idem	<u>ASMR IV</u> par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du 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.	Oui
SKYRIZI (risankizumab) <i>Abbvie</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	07/07/2021 (réévaluation)	idem	<u>ASMR IV</u> par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du 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.	Oui
ILUMETRI (tildrakizumab) <i>N.V. Organon</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/06/2020	idem	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : - Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements	Oui

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
				systémiques non biologiques et la photothérapie - Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	
BIMZELX (bimekizumab) <i>UCB Pharma SA</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	09/02/2022	SMR : idem	<u>ASMR IV</u> par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du 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.	Non à ce jour
Inhibiteurs de la Phosphodiesterase type 4					
OTEZLA (apremilast) <i>Celgene</i>	Traitement du PP, 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 PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	MODERE	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte 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

SKILARENCE (diméthyle fumarate) indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ne peut être considéré comme comparateur pertinent dans la mesure où le SMR a été jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 17/07/2019).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants) et photothérapie UVB sont utilisées à des stades plus précoces de la maladie.

► Conclusion

Pour chacun des médicaments, les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres médicaments cités dans le tableau.

06 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

06.1 CIMZIA (certolizumab pegol)

Date de l'avis Motif de la demande	6 février 2019 Extension d'indication
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CIMZIA est ▪ IMPORTANT uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : ○ un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ○ et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (anti-TNFα et anti-interleukines).
Place dans la stratégie thérapeutique	CIMZIA est à réserver aux adultes 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.

06.2 REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab)

Date de l'avis Motif de la demande	7 octobre 2020 Inscription
Indication	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.
SMR	▪ MODERE dans le traitement du 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 ▪ INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab par voie sous-cutanée (SC), en traitement d'entretien à la dose de 120 mg toutes les 2 semaines, par rapport à l'infliximab par voie intraveineuse (IV), à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, sur un paramètre pharmacocinétique (concentration résiduelle sérique pré-dose moyenne à la semaine 22) chez des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, - de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV sur un critère clinique dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde), - du profil de tolérance à court terme (données disponibles jusqu'à 54 semaines) globalement similaire à celui de la voie IV excepté des réactions locales au site d'injection plus fréquentes avec la voie SC, mais prenant en compte : - les incertitudes sur la tolérance à long terme, en raison d'une exposition à l'infliximab par voie SC plus importante qu'avec la voie IV, - de l'absence de données cliniques comparatives de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis en plaques, REMSIMA 120 mg (infliximab) par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques.
Place dans la stratégie thérapeutique	REMSIMA 120 mg (SC) est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, 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.
Etudes demandées	La Commission souhaite réévaluer REMSIMA 120 mg (infliximab) dans un délai maximal de 5 ans dans l'ensemble des indications, notamment à la lumière des résultats des études demandées par l'EMA et/ou incluses dans le programme de développement du laboratoire à savoir : - les études cliniques dans la MC, la RCH et la SA et, - l'étude observationnelle de tolérance à long terme dans l'ensemble des indications et, - les données de prescription.

06.3 COSENTYX (sécukinumab)

Date de l'avis Motif de la demande	16 septembre 2015 Inscription
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT dans les formes chroniques sévères en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	COSENTYX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	COSENTYX est à réserver au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.
Etudes demandées	La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France. La Commission souhaite : - que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA, STELARA et COSENTYX, selon une méthodologie et un protocole similaire ; - pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

Date de l'avis Motif de la demande	05 octobre 2016 Réévaluation
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	Les spécialités COSENTYX apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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 : - 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.
Place 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 du sécukinumab, COSENTYX 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.
Etudes demandées	La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France. La Commission souhaite :

	- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA, STELARA, INFLECTRA, REMSIMA, BENEPALI, FLIXABI et COSENTYX, selon une méthodologie et un protocole similaire ; - pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.
Date de l'avis	3 février 2021
Motif de la demande	Mise à disposition de nouvelles présentations (seringue et stylo prérempli à 300 mg)
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT chez les adultes 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

06.4 TALTZ (ixekizumab)

Date de l'avis	5 octobre 2016
Motif de la demande	Inscription
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	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 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
Place 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 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 mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixekizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission conseille que la 1ère injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.
Etude demandée	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 un psoriasis chronique sévère 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 ». 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 similaire ; - pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

06.5 KYNTHEUM (brodalumab)

Date de l'avis Motif de la demande	4 avril 2018 Inscription
Indication	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	Compte tenu : - d'une quantité d'effet importante en termes d'amélioration des symptômes (réponse PASI 75) et de disparition des lésions (sPGA = 0 ou 1) après 12 semaines (co-critères de jugement principaux) versus placebo, - d'une supériorité démontrée par rapport à STELARA, comme les deux autres anti-IL17 COSENTYX et TALTZ, - d'une tolérance similaire à celle de STELARA, - de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX ou TALTZ, KYNTHEUM, solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ASMR V par rapport à COSENTYX et TALTZ chez les adultes 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	KYNTHEUM est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, 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.
Etudes demandées	Participation au registre PSOTITEQ avec premiers résultats à 1 an puis suivi annuel.

06.6 TREMFYA (guselkumab)

Date de l'avis Motif de la demande	4 mars 2020 Réévaluation à la demande du laboratoire
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique
SMR	▪ IMPORTANT, uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ▪ INSUFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	TREMFYA solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX dans le traitement du psoriasis en plaques, chez les patients adultes 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 caractérisée par un retentissement psychosocial important.
Place dans la stratégie thérapeutique	TREMFYA (guselkumab), anti-IL23, 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 de réaction d'hypersensibilité avec le guselkumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Date de l'avis Motif de la demande	3 octobre 2018 Inscription
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT chez les adultes 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.

ASMR	Compte tenu : - d'une quantité d'effet importante <i>versus</i> placebo en termes de disparition complète ou presque complète des lésions (IGA = 0 ou 1) et d'amélioration des symptômes (réponse PASI 90) après 16 semaines (co-critères de jugement principaux), - de la démonstration d'une supériorité par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) après 16 semaines sur ces mêmes critères de jugement, - du maintien de la supériorité du guselkumab par rapport au placebo et l'adalimumab jusqu'à la semaine 48, - de l'absence de démonstration méthodologiquement recevable d'une supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab (STELARA), - de l'absence de comparaison directe avec le sécukinumab (COSENTYX), l'ixekizumab (TALTZ) et le brodalumab (KYNTHEUM), TREMFYA, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines chez les adultes 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le guselkumab est un nouvel immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine IL-23, dans le traitement du psoriasis en plaques. Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du guselkumab, TREMFYA 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 de réaction d'hypersensibilité avec le guselkumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1ère injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

06.7 SKYRIZI (risankizumab)

Date de l'avis Motif de l'examen	7 juillet 2021 Réévaluation à la demande du laboratoire
Indication concernée	SKYRIZI 75 mg est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) à la semaine 52 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 (2^{ème} co-critère de jugement principal avec gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests) avec une quantité d'effet particulièrement importante et cliniquement pertinente (différence absolue de 30 % de répondeurs) dans l'étude IMMerge de phase III ; - de la démonstration, dans cette même étude, de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 52 (réponses PASI 75, PASI 100 et sPGA = 0 ou 1) avec également une différence importante entre les traitements ; - de la supériorité initialement démontrée du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes pourcentage de disparition complète ou presque complète des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) ainsi que du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52 ; - d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines ; malgré : - l'absence de démonstration d'une supériorité versus sécukinumab à la semaine 16 dans l'étude IMMerge (seule la non-infériorité a été démontrée en termes de réponse PASI 90 qui était le 1^{er} co-critère de jugement principal) ; - l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de qualité de vie (l'impact sur la qualité de vie a été démontré uniquement versus placebo uniquement à la semaine 16) ; - la réalisation de l'étude IMMerge en simple aveugle (évaluateur masqué) ; - l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines) et de qualité de vie au-delà de 16 semaines ; SKYRIZI 75 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du 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.
ISP	SKYRIZI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOTBIOTEQ 1, dont SKYRIZI 75 mg (risankizumab, anti-IL23/p19), cette spécialité reste un traitement réservé 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.
Population cible	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la population cible de SKYRIZI (risankizumab) précédemment estimée par la Commission de la Transparence (avis du 23 octobre 2019).
Recommandations de la Commission	► Portée de l'avis Les conclusions du présent avis s'appliquent à SKYRIZI 150 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli (évalué par la Commission le 2 juin 2021 pour une demande d'inscription). ► Autre recommandation

	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle de tolérance à long terme menée dans le cadre du Plan de gestion des risques (rapports intermédiaires et rapport final en 2034).
Date de l'avis Motif de la demande	2 juin 2021 Mise à disposition de nouvelles présentations (seringue et stylo prérempli à 150 mg)
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT chez les adultes 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.

Date de l'avis Motif de la demande	23/10/2019 Inscription
Indication	SKYRIZI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	▪ IMPORTANT chez les adultes 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. ▪ INSUFFISANT dans les autres formes.
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes pourcentage de disparitions complètes ou presque complètes des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) et du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52, - de la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) sur le pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16, - d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines, - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines), SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX chez les adultes 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	SKYRIZI 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 de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Etudes demandées	La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude M16-766 en cours.
------------------	--

06.8 ILUMETRI (tildrakizumab)

Date de l'avis Motif de la demande	3 juin 2020 Inscription
Indication	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	IMPORTANT uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte 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. INSUFFISANT pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte ne répondant pas aux critères ci-dessus.
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75/90/100 et de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion évaluées après 12 semaines, - de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab par rapport à l'etanercept en termes de réponse PASI 75 à 12 semaines avec les dosages à 100 et 200 mg et de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à 12 semaines par rapport à l'inclusion uniquement avec le dosage à 200 mg, - du profil de tolérance caractérisé principalement par des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions au site d'injection comparable à celui des autres anti-interleukines, - mais de l'absence de comparaison directe vis-à-vis des autres anti-interleukines, ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab), solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le tildrakizumab est un nouvel immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine IL-23 dans le traitement du psoriasis en plaques. Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur sa tolérance à long terme, ILUMETRI (tildrakizumab) est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, 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.

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Les nouvelles données disponibles comportent :

- les résultats intermédiaires à 3 ans de l'étude observationnelle PSOTBIOTEQ 2 pour le COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab) et les données intermédiaires à 1 an pour le KYNTHEUM (brodalumab).
- les nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance fournies pour les différents médicaments réévalués récapitulées dans le tableau 2 ;
- la méta-analyse Cochrane de Sbidian et al. (2021)⁴,
- les données actualisées de pharmacovigilance.

Tableau 2 : Résumé des nouvelles données cliniques présentées pour chaque spécialité

Données disponibles	Efficacité	Tolérance
CIMZIA (certolizumab pegol)	- Données à S144 des études de phase III (CIMPACT, CIMPASI 1 et 2)	- Analyse des données de tolérance combinées des études de phase III (CIMPACT, CIMPASI 1 et 2)
REMSIMA (infliximab)	- Aucune nouvelles données	- Aucune nouvelles données
COSENTYX (sécukinumab)	- Données à 52 semaines des études FEATURE et JUNCTURE - Données jusqu'à 5 ans de l'étude SCULPTURE EXTENSION (phase de suivi ouverte) - Données à 5 ans de l'étude A2302E1 (phase de suivi ouverte) regroupant les patients issus des études de phase III ERASURE et FIXTURE - Données à 2,5 ans des études GESTURE et TRANSFIGURE	- Données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à 3 ans des patients inclus au 31/12/2017 » - Données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à 1 an des patients inclus au 31/12/2019 »
TALTZ (ixekizumab)	- Données d'une nouvelle étude de phase IV (IXORA-R), comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab (TREMFA, anti-IL23) sur la réponse PASI 100 à 12 semaines - Données d'efficacité à long terme (264 semaines) issues des études de phase III UNCOVER 1, 2 et 3	- Données de tolérance à 24 semaines issues de l'étude de phase IV IXORA-R versus TREMFYA (guselkumab) - Données de tolérance à long terme (264 semaines) issues des études UNCOVER 1, 2 et 3 - Données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à 3 ans des patients inclus au 31/12/2017 »
KYNTHEUM (brodalumab)	- Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité	- Données de tolérance à 5 ans de la phase d'extension ouverte de l'étude de phase II 20090403 - Données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à 1 an des patients inclus au 31/12/2019 » et de l'« Annexe descriptive des données au moment de l'inclusion des patients inclus au 31/12/2020 »
TREMFA (guselkumab)	- Données à 5 ans des études de phase III (VOYAGE 1 et 2) - Données d'efficacité issues de l'analyse intermédiaire de l'étude LIMMitless	- Données à 5 ans des études de phase III (VOYAGE 1 et 2)
SKYRIZI (risankizumab)	- Données d'efficacité issues de l'analyse intermédiaire de l'étude LIMMitless	- Données de tolérance issue de l'analyse intermédiaire de l'étude LIMMitless
ILUMETRI (tildrakizumab)	- Données à 5 ans issus de l'analyse combinée des données des études de phase III ReSURFACE 1 et 2 - Données issues d'une analyse <i>post-hoc</i> de l'étude ReSURFACE 1	- Analyse combinée des données de tolérance à 5 ans des études ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2

⁴ Sbidian et al., 2021 : Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta- analysis. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub4>

	concernant la persistance de l'efficacité du tildrakizumab après arrêt du traitement.	
--	---	--

07.1 Résultats intermédiaires de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 2 pour COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab) et KYNTHEUM (brodalumab)

7.1.1 Protocole de l'étude

Référence	Cohorte observationnelle prospective multicentrique française de patients recevant un traitement systémique pour un psoriasis cutané (PSOBIOTEQ)
Objectif principal de l'étude	Les objectifs généraux de la cohorte PSOBIOTEQ sont de : ▪ Décrire en situation réelle le profil des patients à qui un biomédicament est prescrit ; Préciser le parcours du patient (séquence des traitements...) ; ▪ Evaluer le bénéfice à long terme des biomédicaments sur une population de patients ayant un psoriasis et observée sur une durée de cinq ans en conditions pragmatiques. Les objectifs de ce <u>rapport intermédiaire</u> sont, en situation réelle d'utilisation, de : ▪ Décrire le profil des patients à qui le médicament d'intérêt est prescrit pour la première fois ; ▪ Dans la population des patients recevant effectivement le biomédicament prescrit, décrire sur 12 mois ou 36 mois (pour le sécukinumab et l'ixekizumab) de suivi : - la stratégie thérapeutique ; - le maintien du traitement et du bénéfice thérapeutique ; - l'évolution des scores de sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie ; - les événements indésirables.
Type de l'étude	<u>Cohorte observationnelle prospective</u> multicentrique nationale, incluant des patients recevant un traitement systémique (biomédicament ou non) pour un psoriasis cutané modéré à sévère . L'exposition étudiée dans cette cohorte est l'exposition à un biomédicament : infliximab, adalimumab, etanercept, ustékinumab (PSOBIOTEQ 1), sécukinumab, ixekizumab et tout autre biomédicament arrivant sur le marché pour le traitement du psoriasis en plaques (PSOBIOTEQ 2).
Date et durée de l'étude	La période d'inclusion des patients est de 15 ans. La durée de suivi est d'au moins 5 ans (présentation des résultats intermédiaires après 1 an ou 3 ans de suivi). Début des inclusions : 05/10/2016 Date limite d'inclusion (pour l'analyse intermédiaire du rapport à 1 an ou 3 ans) : 31/12/2017 pour le suivi à 3 ans et 31/12/2019 pour le suivi à 1 an. Le rapport définitif de suivi à 5 ans sera disponible fin 2023.
Recrutement des centres investigateurs	La participation au registre PSOBIOTEQ 1 avait été proposée à tous les services de dermatologie des centres hospitaliers sur le territoire métropolitain susceptibles de prescrire un biomédicament remboursable pour le psoriasis, ainsi que le centre d'immunologie-allergologie de Lyon. En 2016, 39 centres participant au registre PSOBIOTEQ 1 ont été sollicités pour poursuivre leur participation dans le registre PSOBIOTEQ 2, en tenant compte de leur niveau d'activité. Tous les centres contactés dans le cadre du registre PSOBIOTEQ 2 sont répertoriés et décrits selon le lieu et type d'établissement des dermatologues. La gestion de l'inclusion des centres d'investigation a été réalisée par le CEPHEPI. Au total, au 31/12/2017, 28 centres participant au registre PSOBIOTEQ 2 ont été ouverts (dont 1 nouveau centre PSOBIOTEQ 2) et 176 investigateurs (ou co-investigateurs) ont participé à l'étude.
Principaux critères d'inclusion	Les patients ont été recrutés de manière consécutive selon les critères suivants : - Patient âgé de 18 ans ou plus ;

	- Ayant été informé sur les objectifs et le déroulement de la recherche, et ayant signé son consentement éclairé et écrit à y participer ; - Consultant ou hospitalisé dans un des services participant à l'étude ; - Pour un psoriasis cutané (diagnostic clinique) ; - Chez lequel est prescrit un traitement systémique (hors photothérapie ou acitréline) qu'il n'avait jamais reçu dans le passé.
Principaux critères de non-inclusion	Les patients ayant au moins un des critères suivants ne sont pas retenus pour l'étude : - Patient pour qui le psoriasis cutané n'est pas le motif principal de traitement systémique (rhumatisme psoriasique, une maladie de Crohn concomitante, etc.) ; - Patient dans l'incapacité à se plier aux modalités de suivi du registre (non joignable par téléphone, incapable de compléter l'auto-questionnaire) ou dont le suivi est jugé difficile ; - Patient pour qui le traitement administré à l'inclusion ne peut être identifié (patient inclus dans un protocole de recherche sur les biomédicaments randomisé en double aveugle par exemple).
Schéma de l'étude	Cohorte observationnelle prospective nationale de patients recevant un traitement systémique (biomédicament ou non) pour un psoriasis modéré à sévère.
Traitements étudiés	Exposition à un biomédicament : infliximab, adalimumab, etanercept, ustékinumab, sécukinumab, ixekizumab et tout autre biomédicament arrivant sur le marché pour le psoriasis en plaques.
Critères de jugement	▶ Profil des patients à qui est nouvellement prescrit un traitement par le médicament biologique ▪ <u>Données sociodémographiques et cliniques</u> : âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, indice de masse corporelle (IMC) et phototype (Fitzpatrick) ; ▪ <u>Mode de vie</u> : vie familiale, consommation de tabac, consommation d'alcool et historique des expositions aux UVs naturels et artificiels ; ▪ <u>Histoire et description du psoriasis</u> : ○ Age au début du psoriasis ; ○ Ancienneté du diagnostic du psoriasis ; ○ Antécédents familiaux ; ○ Symptômes et évolution actuelle ; ○ Caractéristiques du psoriasis depuis le début de la maladie. ▪ <u>Evaluation de la sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie par</u> : ○ Scores de sévérité de la maladie : - PASI⁵ - PGA⁶ - PGA patient⁷ ○ Score de qualité de vie : DLQI⁸ ▪ <u>Antécédents et comorbidités</u>, les principaux antécédents et comorbidités sont présentés, incluant notamment : les maladies cardio-vasculaires, métaboliques, pulmonaires, hépatiques, rénales, inflammatoires (dont les rhumatismes

⁵ **Le PASI** (« Psoriasis Area and Severity Index ») est un score permettant d'évaluer quantitativement la sévérité du psoriasis en plaques à partir de plusieurs paramètres (lésions élémentaires, surfaces atteintes et étendue des lésions). Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale).

Il n'existe pas de « bornes » consensuellement admises permettant de définir la sévérité de l'atteinte ; les scores PASI 75 ou PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75 % ou d'au moins 90 % entre 2 évaluations. PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75 % ou d'au moins 90 % entre 2 évaluations.

⁶ **Le PGA** (« Physician Global Assessment ») est un score d'activité de la maladie évalué par le médecin, côté par gravité croissante de 0 à 5. En complément du PGA en variable continue, les degrés de sévérité suivants sont considérés : blanchi (0), minime (PGA = 1), léger (PGA = 2), moyen (PGA = 3), sévère (PGA = 4), très sévère (PGA = 5).

⁷ **Le PGA patient** est un score d'activité de la maladie évalué par le patient, côté par gravité croissante de 0 à 10. En complément du PGA patient en variable continue, les degrés de sévérité suivants sont considérés : blanchi (PGA=0), minime (PGA=1), léger (PGA=2-3), moyen (PGA=4-6), sévère (PGA=7-8), très sévère (PGA=9-10).

⁸ **Le DLQI** (« Dermatology Life Quality Index ») est un outil de mesure de la qualité de vie à remplir par le patient qui varie de 0 à 30. Plus le score est élevé et plus la qualité de vie est altérée. En complément du DLQI en variable continue, les catégories suivantes sont considérées : aucun effet sur la qualité de vie du patient (score de 0 à 1), faible effet sur la qualité de vie du patient (score de 2 à 5), effet modéré sur la qualité de vie du patient (score de 6 à 10), effet important sur la qualité de vie du patient (score de 11 à 20), effet extrêmement important sur la qualité de vie du patient (score de 21 à 30). Un changement d'au moins 4 points du DLQI est considéré comme cliniquement pertinent.

inflammatoires chroniques et les atteintes articulaires ou rachidiennes inflammatoires), cancers cutanés, autres cancers et maladies auto-immunes.

- Données du bilan pré-thérapeutique :
 - Explorations biologiques ;
 - Recherche de tuberculose latente avant la date de première prescription du biomédicament ;
 - Notion de grossesse ou allaitement en cours
- Historique des traitements :
 - Photothérapies par UVA et UVB ;
 - Traitements systémiques antérieurs par méthotrexate et ciclosporine ;
 - Traitements antérieurs par biomédicaments.
- Modalités de prescription du biomédicament à l'inclusion :
 - Posologie du biomédicament (dose et fréquence) ;
 - Co-traitement par le méthotrexate ou la ciclosporine.
- Principales caractéristiques des patients ayant ou non reçu auparavant du méthotrexate.

► **Suivi des patients recevant effectivement le médicament biologique prescrit**

- Maintien du traitement au cours du suivi :
 - Arrêt du biomédicament, défini par un changement de molécule ou une interruption du traitement reçu à l'instauration pendant plus de 180 jours. Toute interruption < 180 jours n'est pas considérée comme un arrêt et n'a pas été pris en compte pour l'évaluation de l'exposition au biomédicament car il peut être dû à une suspension temporaire (par exemple pour une infection, chirurgie, etc.) ou à des problèmes d'ordre administratif (patient ne prend pas RDV, problèmes d'ordonnance, etc.).
 - Date de fin de traitement, définie comme la date où la définition de l'arrêt de traitement est remplie. Les patients dont le délai entre cette date et la fin du suivi est ≤ 180 jours sont censurés à cette date.
- Maintien du bénéfice du traitement au cours du suivi : analyse permettant d'évaluer, à partir des scores de sévérité du psoriasis lors de chaque consultation de suivi, si le bénéfice thérapeutique est maintenu ($PGA \leq 2$ ou diminution de 50 % du score PASI par rapport à l'instauration) chez les patients ayant obtenu une première réponse favorable dans la fenêtre six mois après l'instauration du biomédicament.
- Modalités de prescription du biomédicament au cours du suivi :
 - Posologie du biomédicament (dose et fréquence) au cours du suivi des patients ;
 - Co-traitement par le méthotrexate ou la ciclosporine au cours du suivi des patients.
- Evolution des scores de sévérité et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie au cours du suivi des patients :
 - Evolution des scores de sévérité du psoriasis cutané, depuis l'initiation du biomédicament :
 - **PASI** : variation du score PASI moyen, pas de changement, PASI 50/75/90, augmentation.
 - **PGA** : variation du score PGA moyen, $PGA = 0$ (blanchi), $PGA \leq 1$ (blanchi ou presque blanchi, diminution ≥ 1 point, diminution ≥ 2 points, diminution ≥ 3 points, augmentation.
 - **PGA patient** : variation du score PGA patient moyen ; $PGA \text{ patient} = 0$ (blanchi), $PGA \text{ patients} \leq 1$ (blanchi ou presque blanchi, diminution ≥ 1 point, diminution ≥ 2 points, diminution ≥ 3 points, augmentation.
 - Evolution du score de qualité de vie (DLQI) : score DLQI moyen, pas de changement, $DLQI \leq 1$, $DLQI = 0$, diminution ≥ 3 points, diminution ≥ 5 points, augmentation.
 - Evolution de la réponse thérapeutique du point de vue du patient : questionnaire patient⁹.

⁹ **Questionnaire patient** : il comprend 5 questions, permettant d'évaluer son état de santé et son évolution. Pour chacune des questions, sont rapportées, l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, les fréquences (en %) pour chacune des modalités de la variable (en excluant les patients avec données manquantes du dénominateur).

	▪ <u>Événements indésirables (EI)¹⁰</u> : ○ EI graves (EIG)¹¹ ; ○ EI non graves dont le lien avec l'exposition au traitement ne peut être exclu selon l'investigateur. ○ Lien entre l'évènement et le traitement selon l'investigateur (évènement suspecté ou non être dû au traitement). ○ Date de survenue de l'évènement indésirable. Evaluation de la fréquence des rebonds après interruption.
Taille de l'échantillon	Un calcul de la taille de l'échantillon n'est pas nécessaire pour cette étude dans la mesure où il s'agit d'une étude descriptive, et d'autre part, le registre PSOTBIOTEQ 2 inclut tous les patients éligibles dans les centres participants pour les biomédicaments existantes et arrivant sur le marché dans le traitement du psoriasis en plaques.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Centres investigateurs</u> : Tous les centres sélectionnés et ayant accepté de participer et tous les investigateurs participants ont été inclus dans l'analyse. <u>Population d'analyse</u> Parmi la population éligible, plusieurs populations ont été analysées dans ce rapport : - L'ensemble des patients du registre à qui le médicament d'intérêt est prescrit pour la première fois. Cette population constitue la population d'analyse des caractéristiques des patients. - L'ensemble des patients du registre avec 36 mois de suivi et ayant effectivement débuté le traitement par le médicament d'intérêt prescrit ce qui nécessite au moins une visite suivant la première prescription du traitement et pour lequel il est rapporté que le traitement est toujours en cours ou a été arrêté. Cette population constitue la population d'analyse des données à 36 mois de suivi. L'analyse du maintien du traitement et du bénéfice thérapeutique est rapportée jusqu'à 36 mois de suivi. L'analyse des événements indésirables concerne l'ensemble des événements survenant entre la date d'initiation du traitement par le médicament d'intérêt et jusqu'à deux mois suivant les 36 mois de suivi. Dans le cas où le traitement est arrêté en cours de suivi, on considérera les événements indésirables survenant jusqu'à la première des dates suivantes : deux mois après cet arrêt ou jusqu'à la date d'initiation d'un nouveau traitement intervenant au cours de ces deux mois, le cas échéant. - L'ensemble des patients du registre avec 36 mois de suivi et ayant effectivement débuté le traitement par le médicament d'intérêt prescrit pour la première fois et toujours sous traitement 36 mois après son initiation. Cette population constitue la population d'analyse des données à 36 mois de suivi sous traitement. L'analyse des scores de sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie, ainsi que les modalités de prescription du médicament d'intérêt au cours du suivi, sont réalisées à chaque temps d'intérêt : initiation du traitement (+/- 2 mois), 6 mois (+/- 3 mois), 12 mois (+/- 3 mois) et 24 (+/- 6 mois) et 36 mois (+/- 6 mois). <u>Analyse des données</u> :

¹⁰ **Événement indésirable (EI)** : toute réaction nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement. Sont également considérés comme des événements indésirables :

- tout évènement pouvant être la conséquence de l'arrêt du médicament, y compris, dans le cadre de cette étude, un éventuel effet rebond à l'arrêt du traitement ;
- un manque d'efficacité attendue des propriétés pharmacologiques du médicament.

Cette définition recouvre non seulement les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales, mais aussi celles résultant des erreurs médicamenteuses et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage, le surdosage, l'abus de médicaments et les effets indésirables suspectés être liés à une exposition professionnelle.

Même en l'absence d'EI tel que défini ci-dessus, les grossesses et les décès (par exemple de cause inconnue) sont également pris en compte.

¹¹ **Les EIG** sont définis comme des événements indésirables (voir ci-dessous) nécessitant une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap, une invalidité ou une incapacité durable ou importante, entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort. Remarque : tout événement qui, selon l'appréciation basée sur les connaissances médicales et scientifiques du clinicien, est considéré comme médicalement important sans répondre à la définition de l'évènement indésirable grave est considéré comme grave.

Les variables catégorielles sont rapportées par l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, les fréquences (en %) pour chacune des modalités de la variable (en excluant les données manquantes du dénominateur). Les variables quantitatives sont rapportées par l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart type.

Prise en compte des données manquantes, incohérentes ou aberrantes :

Les données incohérentes ou aberrantes ont été traitées en conformité avec le plan de data management. Les données manquantes concernant les dates de début et fin de traitement ont été estimées pour l'analyse du suivi. Pour cela, les dates de visite, les dates de début et fin de traitement ultérieurs ou antérieurs en fonction du type de date manquante ont été utilisés.

Précisions sur les modalités de notification des événements indésirables :

Sont notifiés aux CRPV les événements indésirables suivants (Règlement (UE) N°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014) survenant dès le moment où le patient a débuté sa participation à l'étude, au cours des cinq ans de suivi et jusqu'à 90 jours après la date de fin de participation, que le traitement ait été pris avant ou après l'inclusion dans l'étude, qu'il soit poursuivi ou interrompu :

- Tous les événements indésirables graves dont le lien avec le traitement à l'étude ne peut être exclu ;
- Tous les événements indésirables non graves dont le lien avec le traitement à l'étude ne peut être exclu ;
- Tous les événements de nature particulière (grossesse, allaitement, surdosage, exposition accidentelle, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse et décès, avec ou sans effet indésirable associé, bénéfice thérapeutique inattendu).

Les modalités de transmission des événements au(x) laboratoire(s) sont définies dans le contrat de contribution financière de chaque partenaire.

En complément, les infections, cancers et autres événements indésirables suivants de nature particulière sont transmis aux laboratoires, indépendamment du lien de causalité décrit par le médecin investigateur (même exclus) :

- Infections :
Dans le cadre de cette étude, tout événement infectieux grave (viral, bactérien, fongique, parasitaire ou infection opportuniste) devra être rapporté.
- Cancers :
Tout cancer est considéré comme un événement indésirable grave, y compris les carcinomes cutanés (épidermoïdes ou basocellulaires), que ceux-ci aient entraîné ou non une hospitalisation. Dans le cadre de cette étude, tout cancer doit être rapporté (y compris : lymphome mycosis fongoïde et lymphome T cutané, lymphomes et autres hémopathies (parmi lesquelles les MGUS, tumeurs solides).
- Autres événements indésirables « de nature particulière ».

Les événements indésirables « de nature particulière » listés ci-après doivent être considérés comme graves et rapportés dans le cadre de cette étude :

- démyélinisation et sclérose en plaques ;
- sclérose latérale amyotrophique ;
- syndrome de Guillain-Barré ;
- leucoencéphalopathie multifocale progressive ;
- leucoencéphalopathie postérieure réversible ;
- vascularite ;
- aplasie médullaire ;
- suspicion de transmission d'agent infectieux ;
- syndrome métabolique ;
- événements cardio-vasculaires ;
- survenue de maladies auto-immunes et connectivites, y compris les rebonds et les éruptions psoriasiformes sous anti-TNF.

7.1.2 Résultats

Voir le détail des résultats en ANNEXE.

07.2 Résumé des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance

7.2.1 CIMZIA (certolizumab pegol, anti-TNF α)

Depuis l'avis rendu par la Commission de la Transparence dans l'indication du psoriasis (avis du 06/02/2019), le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité et de tolérance :

- les données de suivi d'efficacité à 3 ans des études CIMPASI 1, CIMPASI 2 et CIMPACT ;
- des nouvelles données issues de la littérature scientifique.

► Efficacité

L'efficacité à long terme a été confirmée dans les études de phase III, comparatives, randomisées, multicentriques, *versus* placebo (études CIMPASI 1 et CIMPASI 2) et *versus* etanercept ou placebo (étude CIMPACT), ayant inclus des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, naïfs ou ayant été précédemment traités par un anti-TNF. Ces études ont montré que le traitement par certolizumab pegol (CZP) était efficace (quel que soit la posologie, 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 2 semaines) à la semaine 16 et que ces améliorations ont été maintenues au cours du temps jusqu'à 3 ans de suivi :

- dans CIMPASI 1 et CIMPASI 2 : maintien des réponses sur l'ensemble des critères d'efficacité évalués, généralement jusqu'à la fin du suivi à la semaine 144, notamment en termes de réponse PASI 75 et IGA 0 ou 1 (Tableau 3).

Tableau 3 : résultats sur les réponses PASI 75 et IGA 0 ou 1 à S16 et S144 – CIMPASI 1 et CIMPASI 2

Critère de jugement	Dosage de CZP	S16		S144	
		CIMPASI 1	CIMPASI 2	CIMPASI 1	CIMPASI 2
PASI 75, %	200 mg	66,5	81,4	60,8	80,9
	400 mg	75,8	82,6	69,9	80,9
PGA 0 ou 1, %	200 mg	47,0	66,8	43,0	69,8
	400 mg	57,9	71,6	49,0	60,0

- dans CIMPACT : maintien des réponses PASI 75 et PGA 0 ou 1 jusqu'à la semaine 96 de la phase ouverte (soit 144 semaines de traitement pour les patients n'ayant pas eu de rechute pendant la période d'entretien) (voir Tableau 4) :

Tableau 4 : résultats sur les réponses PASI 75 et IGA 0 ou 1 à S16 et S144 – CIMPACT

Critère de jugement	S16		S144
	CZP 200 mg et 400 mg	Placebo	Différents groupes CZP 200 ou 400 mg
PASI 75, %	68,2 - 74,7	3,8	85,9 à 96,2
PASI 90, %	39,8 - 49,1	0,3	66,1 à 75,7
PGA 0 ou 1, %	48,3 – 58,4	3,4	65,2 à 71,7

► Tolérance

Etudes cliniques

La tolérance du CZP a été évaluée à long terme (3 ans) dans les différentes études CIMPASI 1, CIMPASI 2 et CIMPACT.

Celles-ci n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance avec l'exposition accrue au CZP.

Le profil de tolérance du CZP a été similaire à ceux du placebo et de l'etanercept, sans dégradation au cours du temps, jusqu'à 144 semaines pour les patients traités par CZP :

- 26,5 % d'EI jugés reliés au traitement avec une incidence de 14,6 EI/ 100 PA,
- 15,5 % d'EIG, avec une incidence de 7,5 EIG/ 100 PA,
- 8,8 % d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, avec une incidence de 4,0 EI/ 100 PA,

Par ailleurs 7 décès ont été rapportés durant les 3 études avec un suivi de 144 semaines, dont 2 évalués comme liés au CZP (tous deux survenus chez des patients avec de nombreuses comorbidités et facteurs de risque), et peu d'événements d'intérêt particulier ont été rapportés.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni 1 PSUR couvrant la période mars 2017 – mars 2020. Ces données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance.

PGR

Le résumé des risques du PGR de CIMZIA (certolizumab pegol) (v19.1 du 27/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Infections graves et infections opportunistes incluant la tuberculose et la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)
	- Insuffisance cardiaque congestive modérée à sévère (NYHA classe III/IV)
	- Réactions d'hypersensibilité
	- Tumeurs incluant les lymphomes, les leucémies, les carcinomes à cellules de Merkel, les lymphomes hépatospléniques à cellules T et les mélanomes
	- Affections démyélinisantes
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Grossesses
	- Vaccins vivants

RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquents ont été observés dans les classes de systèmes d'organes « Infections et infestations », chez 14,4 % des patients traités par Cimzia et 8,0 % des patients recevant le placebo, « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 8,8 % des patients traités par Cimzia et 7,4 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » chez 7,0 % des patients traités par Cimzia et 2,4 % des patients recevant le placebo. »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

7.2.2 REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab, anti-TNF α)

Lors de l'évaluation initiale de l'infliximab SC dans le psoriasis en plaques, le laboratoire n'avait fournie aucune donnée clinique dans cette indication.

La démonstration de l'efficacité reposait sur :

- la démonstration de l'équivalence de l'infliximab SC à l'infliximab par voie IV sur un critère de jugement pharmacocinétique dans la polyarthrite rhumatoïde,
- la démonstration de l'équivalence en termes d'efficacité entre l'infliximab SC et l'infliximab IV dans la polyarthrite rhumatoïde,
- la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab SC à l'infliximab IV sur un critère pharmacocinétique dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Dans le cadre de cette réévaluation et compte tenu du manque de recul avec REMSIMA (infiximab) 120 mg SC qui a débuté sa commercialisation en février 2021, le laboratoire n'a pas déposé de données cliniques ou des données d'utilisation dans cette indication.

Le laboratoire prévoit de mettre en place une étude de cohorte observationnelle pour évaluer la tolérance de REMSIMA SC chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de rhumatisme psoriasique et de psoriasis (étude CT-P13 4.8). La disponibilité des résultats de cette étude est prévue pour janvier 2027.

L'infiximab par voie IV a précédemment été réévalué par la Commission de la Transparence, sur la base notamment des résultats de l'étude PSOTIOTEQ 1 (voir l'avis du 5 mai 2021), qui a conclu à un SMR important dans l'indication entière de l'AMM.

7.2.3 COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17)

Le laboratoire a fourni des données de suivi à long terme des études de phase III précédemment évaluées par la Commission le 5 octobre 2016, chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique :

- données à 52 semaines des études FEATURE et JUNCTURE de même protocole versus placebo ;
- données à 52 semaines des études ALLURE et MATURE ayant comparé la seringue préremplie et du stylo auto-injecteur à 300 mg/2 ml (1 injection) à la seringue préremplie 150 mg/1 ml (2 injections) ainsi qu'à un placebo (ces études qui confirment les résultats des études versus placebo précédemment évaluées ne seront pas présentées).
- données jusqu'à 5 ans de l'étude SCULPTURE EXTENSION, phase de suivi ouverte des études de phase III SCULPTURE (comparaison de 2 schémas d'administration en traitement d'entretien) et STATURE (comparaison voie SC et voie IV) ;
- données jusqu'à 5 ans de l'étude A2302E1, phase de suivi ouverte non comparative regroupant les patients issus des études de phase III ERASURE et FIXTURE ;
- données à 2,5 ans des études GESTURE et TRANSFIGURE dans des formes de psoriasis en plaques difficiles à traiter (psoriasis palmo-plantaire et des ongles).

Les nouvelles données sur le sécukinumab comportent également des études cliniques versus comparateurs actifs qui ont été réalisées dans le cadre du développement de ces comparateurs.

► Nouvelles données d'efficacité à long terme des études de Phase III et IIIb précédemment évaluées par la Commission

Etudes JUNCTURE et FEATURE (résultats à S52)

Il s'agit d'études d'une durée de 52 semaines, randomisées, en double aveugle, ayant comparé le sécukinumab 150 mg ou 300 mg au placebo (administration toutes les semaines pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines) chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique.

Dans les études initiales JUNCTURE et FEATURE, randomisées en double-aveugle, *versus* placebo, le sécukinumab 300 mg avait montré sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponses PASI 75 et IGA 0 ou 1 (voir Tableau 5).

Les patients du groupe placebo non répondeurs à S12 (évaluation des critères de jugement principaux) ont été à nouveau randomisés dans un des deux groupes sécukinumab.

Les données finales à la semaine 52 ont montré le maintien de l'efficacité du sécukinumab 300 mg, à un niveau important, en termes de réponse PASI 90 (voir Tableau 5).

Tableau 5 : résultats sur les réponses PASI 75 et IGA 0 ou 1 à S12 et S52 – FEATURE et JUNCTURE

Critères de jugement	S12		S52
	Sécukinumab 300 mg*	Placebo	Sécukinumab 300 mg*
Etude FEATURE			
PASI 75, %	75,9**	0	-
IGA 0 ou 1, %	69,0**	0	-
PASI 90	-	-	62,1
Etude JUNCTURE			
PASI 75, %	86,7**	3,3	-
IGA 0 ou 1, %	73,3**	0	-
PASI 90	-	-	63,3

* : injection hebdomadaire pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines)

** : p < 0,0001

Etudes SCULPTURE EXTENSION et A2302E1 (résultats à 5 ans)

L'évaluation de l'efficacité à plus long terme (recul de 5 ans) du sécukinumab repose sur 2 études d'extension ouvertes : A2302E1 (n = 1146), extension jusqu'à 5 ans des études FIXTURE et ERASURE, et l'étude SCULPTURE EXTENSION ¹²(n = 168), extension jusqu'à 5 ans des études SCULPTURE et STATURE.

Les patients adultes inclus dans ces études avaient un psoriasis chronique modéré à sévère en plaques insuffisamment contrôlé par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur. Les données présentées sont celles des patients traités par sécukinumab ayant reçu une dose hebdomadaire de 300 mg durant les 4 premières semaines puis une dose mensuelle de 300 mg, conformément à la posologie de l'AMM.

Dans l'étude A2302E1, parmi les 1146 patients inclus, 995 étaient répondeurs PASI 75 à S52 et 151 étaient des répondeurs PASI 75 partiels. L'étude était comparative versus placebo jusqu'à la semaine 156.

L'étude A2302E1 a montré le maintien des différentes réponses cliniques à un niveau important jusqu'à la semaine 260 (5 ans), notamment en termes de réponses PASI 75/90/100, IGA 0 ou 1 et en termes de qualité de vie (réponse DLQI 0 ou 1) (voir Tableau 6) :

Tableau 6 : Résultats sur les réponses PASI 75/90/100, IGA 0 ou 1 et DLQI 0 ou 1 à S16, S52 et S260 – A2302E1

Critères de jugement	S52	S156	S260
	Sécukinumab 300 mg	Sécukinumab 300 mg	Sécukinumab 300 mg
PASI 75, n/N (%)	361/416 (86,8)	297/361 (82,3)	231/285 (81,1 %)
PASI 90, n/N (%)	303/416 (72,8)	211/361 (58,4)	179/285 (62,8 %)
PASI 100, n/N (%)	191/416 (45,9)	118/361 (32,7)	100/285 (35,1 %)
IGA 0 ou 1, n/N (%)	311/416 (74,8)	206/361 (57,1)	162/285 (56,8 %)
DLQI 0 ou 1, n/N (%)	299/412 (72,6)	225/362 (62,2)	174/286 (60,8 %)

Des résultats comparables ont été observés dans l'étude SCULPTURE EXTENSION après 5 ans de suivi :

- 81,1 % de répondeurs PASI 75,
- 62,8 % de répondeurs PASI 90
- 35,1 % de répondeurs PASI 100.
- 66,4 % de répondeurs DLQI 0 ou 1 (78,3 % de répondeurs après 1 an de traitement).

¹² Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, et al. Sécukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV 2018;32:1507–14.

Localisations particulières du psoriasis en plaques

L'évaluation de l'efficacité à long terme de sécukinumab dans les localisations particulières repose principalement sur 2 études [GESTURE¹³ (n = 205) et TRANSFIGURE¹⁴ (n = 198)] versus placebo, randomisées, en double aveugle. Les patients adultes inclus dans ces études avaient un psoriasis en plaques chronique modéré à sévère avec des atteintes palmo-plantaires (GESTURE) ou unguéales (TRANSFIGURE) insuffisamment contrôlé par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur.

Les patients traités par sécukinumab ont reçu une dose hebdomadaire de 300 mg durant les 4 premières semaines puis une dose mensuelle de 300 mg jusqu'à la 128^{ème} semaine.

Les deux études ont montré la supériorité du sécukinumab 300 mg sur le placebo à la semaine 16 et le maintien, voire une légère baisse dans l'étude TRANSFIGURE, des réponses cliniques à la semaine 132 par rapport à la semaine 16.

Etude GESTURE :

- réponse ppIGA 0 ou 1 : 33,3 % dans le groupe sécukinumab versus 1,5 % dans le groupe placebo à S16 ($p < 0,0001$) et 59 % dans le groupe sécukinumab à S132 ;
- Score ppPASI : baisse de 54,65 % du score à S16 et 75 % du score à S132.

Etude TRANSFIGURE :

- Réduction du score NAPS : -45,6 % à S16 et -73,3 % à S132 par rapport à la valeur initiale ;
- Réponses PASI 75/90/100 et réponse IGA 0 ou 1 : voir Tableau 7.

Tableau 7 : Résultats sur les réponses PASI 75/90/100, IGA 0 ou 1 et DLQI 0 ou 1 à S16 et S132 – TRANSFIGURE

Critères de jugement	S16		S132
	Sécukinumab 300 mg	Placebo	Sécukinumab 300 mg
PASI 75, %	87,1	5,1	82,7
PASI 90, %	72,6	1,7	62,9
PASI 100, %	33,9	0	28,9
IGA 0 ou 1, %	74,0	3,1	61,2

Concernant l'amélioration de la qualité de vie des patients, 54,8 % des patients traités par sécukinumab 300 mg ont obtenu une réponse DLQI 0 ou 1 à la semaine 132.

Données versus comparateurs actifs

▪ Versus bimekizumab (étude BE RADIANT) :

Dans l'étude BE RADIANT, chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, le bimekizumab a été supérieur au sécukinumab notamment sur :

- le PASI 100 à la semaine 16 (critère de jugement principal : 61,7 % versus 48,9 %, $p < 0,0001$) et à la semaine 48 (critère de jugement secondaire hiérarchisé : 67,0 % versus 46,2 %, $p < 0,0001$)
- le PASI 90 à la semaine 16 (critère de jugement secondaire hiérarchisé : 85,5 % versus 74,3 %, $p < 0,0001$).

Les résultats sur la qualité de vie ne permettent pas d'établir la supériorité statistique du bimekizumab par rapport au sécukinumab.

¹³ Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Jazayeri S, Mrowietz U, Augustin M, et al. Sécukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2.5-year results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE study. Br J Dermatol 2021;184:425–36.

¹⁴ Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Jazayeri S, Mrowietz U, Augustin M, et al. Sécukinumab shows high and sustained efficacy in nail psoriasis: 2.5-year results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE study. Br J Dermatol. 2021;184:425–36.

▪ Versus risankizumab (étude IMMerge) :

Dans l'étude IMMerge, ouverte, chez des patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou la photothérapie, le risankizumab a été :

- non-inférieur au sécukinumab sur le PASI 90 à la semaine 16 (1^{er} critère de jugement principal) : 73,8 % versus 65,6 %, soit une différence moyenne ajustée de 8,2 % avec un IC_{95%} = [-2,2 ; 18,6] dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-12 %).
- supérieur au sécukinumab sur le PASI 90 à la semaine 52 (2^{ème} critère de jugement principal) : 86,6 % versus 57,1 % (p < 0,001).

Le risankizumab a également été supérieur au sécukinumab sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le PASI 100 à la semaine 52, et le sPGA à la semaine 52. Dans cette étude, avec une méthodologie en ouvert, la qualité de vie des patients n'a pas été évaluée.

▪ Versus guselkumab (étude ECLIPSE) :

Dans l'étude ECLIPSE, chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie, la non-infériorité puis la supériorité du guselkumab par rapport au sécukinumab ont été démontrée sur le PASI 90 à la semaine 48 dans la population per protocole (critère de jugement principal) : 88,4 % dans le groupe guselkumab versus 75,8 % dans le groupe sécukinumab, soit une différence de 12,4 % (IC_{95%} = [7,6 ; 17,3], p < 0,001).

La non-infériorité a été démontrée sur le 1^{er} critère de jugement secondaire de la hiérarchie : réponse PASI 75 à S12 et S48 : 88,8 % versus 86,6 %, soit une différence de 2,3 %, IC_{95%} = [-1,9 ; 6,6], le seuil de non-infériorité étant de -10 %.

La non-infériorité n'a pas été démontrée sur le 2^{ème} critère de la hiérarchie en termes de réponse PASI 90 à la semaine 12.

▪ Versus ustekinumab (études CLEAR et CLARTY) :

Dans les études randomisées en double aveugle de phase III CLEAR et de phase IIIb CLARTY¹⁵ (résultats jusqu'à 52 semaines), la supériorité du sécukinumab versus l'ustekinumab a été démontrée dans les deux études notamment en termes de réponse PASI 90 aux semaines 12 (critère principal de l'étude CLARTY), 16 (critère principal de l'étude CLEAR) et 52 (critère secondaire principal hiérarchisé dans les deux études) :

Etude CLARTY :

- **Réponse PASI 90 à S12** : 66,5 % dans le groupe sécukinumab *versus* 47,9 % dans le groupe ustekinumab (p < 0,001)
- **Réponse IGA 0/1 à S12** : 72,3 % *versus* 55,3 % respectivement (p < 0,001)

Etude CLEAR :

- **Réponse PASI 90 à S16** : 79,0 % dans le groupe sécukinumab *versus* 57,6 % dans le groupe ustekinumab (p < 0,0001)
- **Réponse PASI 90 à S52** : 74,9 % vs 60,6 % respectivement (p = 0,0001)
- **DLQI 0 à 1 à S52** : 71,9 % versus 59,2 % respectivement (p = 0,0008).

► Données de tolérance issues des études cliniques et de la pharmacovigilance

Phases d'extension à long terme (5 ans de suivi) : études SCULPTURE EXTENSION et A2301

Les résultats à long terme du sécukinumab issus des études d'extensions SCULPTURE EXTENSION et A2302E1 n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

Les EI les plus fréquents ont été les infections, notamment les infections des voies respiratoires (rhinopharyngite).

¹⁵ Bagel J, Blauvelt A, Nia J, Hashim P, Patekar M, de Vera A, et al. Sécukinumab maintains superiority over ustekinumab in clearing skin and improving quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a double-blind phase 3b trial (CLARTY). J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2021;35:135–42.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni un PSUR couvrant la période décembre 2019 – décembre 2020.
Ces données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance.

Les principaux changements du PGR version 8.3 par rapport à la version 5.1 portent sur : la suppression des risques neutropénie, maladies inflammatoires chroniques intestinales et interactions avec les traitements vivants, la suppression d'informations manquantes : données d'efficacité au long terme, patients avec insuffisance hépatique sévère, patients avec insuffisance rénale sévère, patients avec insuffisance cardiaque sévère ou hypertension non contrôlée et patients pédiatriques (mention barrée dans le tableau ci-dessus), l'ajout d'une forme 300 mg/2 ml en seringue préremplie et en stylo, et d'une forme 75 mg/0,5 ml en seringue préremplie.

PGR

Dans la dernière version du PGR de COSENTYX (sécukinumab) (v8.3 du 06/05/2021) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Infections et infestations - Hypersensibilité
Risques importants potentiels	- Tumeurs non spécifiées et malignes - Idées et comportements suicidaires - Événements indésirables majeurs cardio-vasculaires (MACE) - Réactivation hépatite B
Informations manquantes	- Exposition fœtale in utero - Données de tolérance au long terme

Par rapport à la précédente version examinée par la Commission de la Transparence (version 7.1 du PGR 04/09/2020), les risques importants identifiés et potentiels, et les informations manquantes suivants du PGR ont été retirés :

Risques importants identifiés retirés	- Neutropénie
Risques importants potentiels retirés	- Maladies inflammatoires chroniques intestinales - Interactions avec les traitements vivants
Informations manquantes retirées	- Données d'efficacité au long terme - Patients avec insuffisance hépatique sévère - Patients avec insuffisance rénale sévère - Patients avec insuffisance cardiaque sévère ou hypertension non contrôlée - Patients pédiatriques

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires hautes (17,7 %) (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas).

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

Par rapport à la précédente version du RCP en vigueur au 24 septembre 2015, l'effet indésirable suivant a été ajouté :

- « vascularites d'hypersensibilité » (rare)

7.2.4 TALTZ (ixekizumab)

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance :

- l'étude IXORA-R (RHCR), une étude de phase IV randomisée, en double aveugle *versus* guselkumab (anti-IL 23) chez des adultes ayant un psoriasis modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ;

- les données d'efficacité et de tolérance à long terme (264 semaines) versus placebo issues des études UNCOVER 1, 2 et 3 précédemment évaluées par la Commission.

► Efficacité

Dans l'étude IXORA-R (RHCR), **l'ixekizumab a été supérieur au guselkumab en termes de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 (critère de jugement principal) : 41,3 % dans le groupe ixekizumab versus 24,9 % dans le groupe guselkumab ($p < 0,001$).**

De plus, l'ixekizumab a été supérieur au guselkumab sur les sept premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés testés (réponses PASI 50/75/90/100 et sPGA = 0 aux semaines 2, 4 8 ou 12), mais la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab sur le PASI 100 à la semaine 24 n'a pas été démontrée (dernier critère de la hiérarchie).

Dans les études UNCOVER 1, 2 et 3, les données à long terme non comparatives, après 264 semaines de traitement (environ 5 ans) par ixekizumab, ont montré un maintien des réponses cliniques précédemment obtenues à la semaine 60.

► Tolérance

Etudes cliniques

Dans l'étude IXORA-R, les données de tolérance issues de la période de traitement en double aveugle (24 semaines) et de suivi post-traitement ont été cohérentes avec les profils de tolérance déjà connus pour l'ixekizumab et le guselkumab.

L'incidence et la sévérité des EI suspectés être liés au médicament d'intérêt ont été comparables entre les groupes de traitement, et les plus fréquemment rapportés au cours de la période de traitement en double aveugle ont été les infections (rhinopharyngite et infections des voies respiratoires supérieures) et les réactions au site d'injection.

La majorité d'entre eux ont été d'intensité faible à modérée. Leur fréquence a été comparable entre les 2 groupes, à l'exception des réactions au site d'injection, qui sont survenues de façon plus fréquente dans le groupe ixekizumab.

L'incidence des EI graves a été comparable entre les 2 groupes de traitement. La plupart de ces EI ont été rapportés par un seul patient de chaque groupe. Les plus fréquents (0,4 % chacun) ont été l'infarctus du myocarde, la cellulite et la syncope. Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude. Les données de tolérance concernant les EI d'intérêt particulier sont cohérentes avec ce qui avait déjà été observé dans d'autres études cliniques ayant évalué l'ixekizumab.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 23/03/2020 – 22/03/2021.

Après analyse de ces données de pharmacovigilance aucun nouveau signal n'a été identifié.

PGR

Dans la dernière version du PGR de TALTZ (ixekizumab) (v7.2 du 25/03/2020) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Infections graves - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) (MICI)
Risques importants potentiels	- Événements cérébraux et cardio-vasculaires majeurs (MACE) chez les adultes - Cancers chez les adultes
Informations manquantes	- Sécurité à long terme (tels que autres événements avec une faible fréquence et/ ou un long délai de survenue) - Utilisation chez la femme enceinte et allaitante - Utilisation chez les patients ≥ 75 ans - Sécurité à long terme chez les enfants - Utilisation chez les patients présentant une infection active

Par rapport à la précédente version examinée par la Commission de la Transparence (version 6.3 du 22 janvier 2020), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui étaient considérées comme des risques importants potentiels ont été reclassifiées comme des « risques importants identifiés ».

RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite). »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

7.2.5 KYNTHEUM (brodalumab)

► Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

► Tolérance

Etudes cliniques

Le laboratoire a fourni les résultats de tolérance à 5 ans de la phase d'extension ouverte de l'étude de phase II 20090403 (Lebwohl *et al.*, 2019)^{Erreur ! Signet non défini..}

L'étude de phase II est une étude de recherche de dose (NCT01101100), randomisée, qui a comparé le brodalumab aux doses de 70, 140, 210 et 280 mg, administré toutes les 2 semaines, au placebo pendant 12 semaines et dont les critères de jugement étaient le sPGA (*static physician's global assessment*), le PASI, le DLQI et la tolérance.

Les patients inclus étaient âgés entre 18 et 70 ans au moment de l'inclusion dans l'étude initiale et ont été atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, défini par une surface corporelle atteinte ≥ 10 % et un score PASI ≥ 12 .

Dans la phase d'extension ouverte, les patients ont reçu du brodalumab à la posologie de 210 mg toutes les deux semaines (dose retenue pour l'AMM). A partir de la semaine 59, un amendement a permis aux patients ≤ 100 kg de recevoir du brodalumab 140 mg toutes les deux semaines, puis à la semaine 123 un deuxième amendement a permis à ces patients qui avaient une réponse insuffisante (sPGA = 2 pendant ≥ 4 semaines ou sPGA = 3 une fois) de revenir à la posologie de l'AMM, soit 210 mg toutes les deux semaines.

Résultats de tolérance :

Au total, 181 patients ont terminé la phase comparative de 12 semaines (148 patients traités par brodalumab 70, 140, 210 ou 280 mg toutes les deux semaines ; 33 patients traités par placebo), et tous sont rentrés dans l'étude d'extension pour recevoir le brodalumab à la dose de 210 mg toutes les deux semaines.

Environ les deux tiers des patients (118/181 ; 65,2 %) ont diminué la posologie à 140 mg toutes les deux semaines sous l'amendement 1 et 30 patients (16,6 %) sont revenus à 210 mg toutes les deux semaines sous l'amendement 2.

A l'arrêt de la phase d'extension (environ 5 ans de suivi), 123 patients étaient encore sous traitement par brodalumab aux dosages 140 mg ou 210 mg.

Les EI rapportés au cours de la phase d'extension chez la majorité des patients (177/181 ; 97,8 %) étaient principalement de grade 1 ou 2 (22,7 % des patients avec des EI de grade ≥ 3 et 16,0 % des patients ont eu un EI grave. Vingt-et-un patients (21/181 ; 11,6 %) ont arrêté le traitement pour cause de survenue d'EI, la raison principale étant l'aggravation du psoriasis (6 patients).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la rhinopharyngite (29 %), les infections des voies aériennes supérieures (24 %) et les arthralgies (20 %). Les EI d'intérêt particulier tels que les

affections du système nerveux, les réactions au site d'injection, les affections psychiatriques et la candidose oropharyngée ont été rapportés à des taux ajustés sur l'exposition inférieurs à 17 EI/100 patients-années. Aucun suicide n'est survenu au cours de l'étude et un seul cas d'idée suicidaire a été rapporté (taux ajusté sur l'exposition de 0,1 EI/100 PA).

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni 6 PSURs couvrant la période du 17/07/2017 – 16/07/2021.

Un seul nouveau signal de tolérance a été identifié pendant la période du 17/07/2019 au 16/07/2020 concernant les réactions anaphylactiques. En conséquence, le risque potentiel important « hypersensibilité » a été reconsidéré dans le PGR en risque identifié important, sans activité additionnelle de réduction des risques ou autre mesure de minimisation.

PGR

Dans la dernière version du PGR de KYNTHEUM (brodalumab) (v2.2 du 29 avril 2022) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	- Infections
	- Idées et comportements suicidaires
Risques importants potentiels	- Événements cardiaques majeurs
	- Tumeurs malignes
	- Risques pendant la grossesse et l'allaitement
Informations manquantes	- Utilisation dans la population âgée
	- Utilisation chez les patients souffrant après vaccination récente

Par rapport à la précédente version examinée par la Commission de la Transparence (version du 19 mai 2017) :

- l'aggravation de la maladie de Crohn et la neutropénie ont été supprimées de la liste des risques importants identifiés ;
- l'hypersensibilité a été supprimée de la liste des risques importants potentiels ;
- l'utilisation dans la population pédiatrique, l'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et l'utilisation chez les patients de type ou d'origines ethniques variées ont été supprimées de la liste des informations.

RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : arthralgie (4,6 %), céphalée (4,3 %), fatigue (2,6 %), diarrhée (2,2 %) et douleur oropharyngée (2,1 %). »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

Par rapport à la précédente version du RCP en vigueur au 24 septembre 2015, l'effet indésirable suivant a été ajouté :

- Neutropénie (passe de fréquent à peu fréquent)
- Réaction anaphylactique (rare)

Maladie inflammatoire de l'intestin

De nouveaux cas ou des exacerbations de maladie inflammatoire de l'intestin (incluant maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ont été rapportés avec les inhibiteurs de l'IL-17 (voir rubrique 4.4).

7.2.6 TREMFYA (guselkumab)

TREMFYA a été initialement évalué le 3 octobre 2018 dans la prise en charge des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Cette évaluation s'appuyait sur trois études cliniques randomisées en double aveugle dont deux études versus placebo et adalimumab (études VOYAGE 1 et VOYAGE 2) et une étude versus ustekinumab (étude NAVIGATE).

Le 4 mars 2020, l'ASMR V initialement obtenue par TREMFYA (guselkumab) a été réévaluée en ASMR IV versus COSENTYX (sécukinumab). Cette réévaluation s'appuyait sur les résultats d'une nouvelle étude clinique de phase IIIb, randomisée, en double-aveugle et multicentrique (ECLIPSE) ayant démontré la non-infériorité puis la supériorité du guselkumab par rapport au sécukinumab. Lors de cette réévaluation, les résultats de la phase d'extension à 3 ans de l'étude VOYAGE 1 ont également été évalués.

La présente réévaluation s'appuie principalement sur les données à long terme issues des études VOYAGE 1 et 2 (264 semaines).

De plus, on dispose des résultats d'une étude randomisée, en double-aveugle versus ixekizumab (étude IXORA-R (RHCR)).

► Efficacité

Etudes d'extension des études ReSURFACE 1 et 2

Les résultats des phases d'extension présentés concernent uniquement les patients sous guselkumab depuis leur inclusion dans VOYAGE 1 et 2. Ces patients ont reçu initialement une dose de 100 mg par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose toutes les 8 semaines.

Les résultats des phases d'extension des études à 5 ans des deux études ont confirmé le maintien des réponses cliniques avec le guselkumab après 252 semaines de traitement (voir Tableau 8).

Tableau 8 : résultats sur les réponses PASI 90 et IGA 0 ou 1 à S16 et S52 dans les phases d'extension à long termes des études VOYAGE 1 et 2

Critères de jugement	S16	S48 (VOYAGE 1) S24 (VOYAGE 2)	S252
	Guselkumab	Guselkumab	Guselkumab
VOYAGE 1			
PASI 90, %	73,3	76,3	84,1
PASI 100, %	-	-	52,7
IGA = 0 ou 1, %	85,1	80,5	85,0
IGA = 0, %	-	50,5	55,5
VOYAGE 2			
PASI 90, %	70,0	75,2	82,0
PASI 100, %	-	-	53,0
IGA = 0 ou 1, %	84,1	83,5	85,0
IGA = 0, %	-	58,8	54,7

Etude IXORA-R (RHCR)

Cette étude clinique qui a évalué l'ixekizumab (anti-IL17) comparativement au guselkumab (anti-IL23) chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, a été réalisée dans le cadre du développement post-AMM de l'ixekizumab (TALTZ). Les résultats ont montré la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab en termes de PASI 100 à la semaine 12 (41,3 % dans le groupe ixekizumab versus 24,9 % dans le groupe guselkumab, $p < 0,001$).

Par ailleurs, l'ixekizumab a été supérieur au guselkumab sur les sept premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés testés (réponses PASI 50/75/90/100 et sPGA = 0 aux semaines 2, 4 8 ou 12), la mais la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab sur le PASI 100 à la semaine 24 n'a pas été démontrée (dernier critère de la hiérarchie).

► Tolérance

Etudes cliniques

Les données à long terme des études cliniques et les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveau signaux de tolérance.

Pharmacovigilance

Depuis la dernière réévaluation de la spécialité TREMFYA (guselkumab) par la Commission de la Transparence, le 4 mars 2020, le laboratoire a fourni trois rapports périodiques actualisés de sécurité (*Periodic benefit-risk evaluation report*, PBRER) :

- PBRER 6 : couvrant la période du 13 janvier 2020 au 12 juillet 2020.
- PBRER 7 : couvrant la période du 13 juillet 2020 au 12 janvier 2021.
- PBRER 8 : couvrant la période du 13 janvier 2021 au 12 juillet 2021

Ces données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance.

PGR

Dans la dernière version du PGR de TREMFYA (guselkumab) (v7.1 du 11/02/2021) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	-	Aucun
Risques importants potentiels	-	Infections graves
	-	Tumeurs
	-	Maladies sériques
	-	Événements cardiovasculaires majeurs (MACE)
Informations manquantes	-	Exposition pendant la grossesse
	-	Utilisation chez les patients âgés de ≥65 ans
	-	Sécurité à long terme du guselkumab

Par rapport à la précédente version examinée par la Commission de la Transparence (version 6.1 du 21/10/2020), il n'y a pas eu de changements au niveau des risques importants identifiés et potentiels, de même que pour les informations manquantes.

RCP

Selon le RC, « l'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires ».

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

7.2.7 SKYRIZI (risankizumab)

► Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse intermédiaire à la semaine 172 de l'étude LIMMitless, étude d'extension, ouverte non comparative, des études de phase II et III (UltIMMa-1, UltIMMa-2, SustalIMM, NCT032553824, ou IMMvent) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du risankizumab chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère.

Les patients initialement randomisés pour recevoir du risankizumab 150 mg (à S0, S4 puis toutes les 12 semaines) dans l'une de ces cinq études pouvaient être inclus dans la phase d'extension et poursuivre leur traitement pendant 252 semaines supplémentaires.

Les résultats intermédiaires ont montré le maintien jusqu'à la semaine 172 semaine des réponses cliniques en termes de pourcentages de répondeurs PASI 90/100 obtenues à la semaine 52 dans les études initiales (voir Tableau 9).

Tableau 9 : résultats intermédiaires à la semaine 172 de la phase d'extension à long terme LIMMitless en termes de réponses PASI 90/100 et PGA 0/1.

Critères de jugement	S52	S172
	Risankizumab 150 mg	Risankizumab 150 mg
PASI 90, %	86	85,5
PASI 100, %	58	54,4
PGA 0 ou 1, %	87	85,2

► Tolérance

Etudes cliniques

Les données de tolérance à la semaine 172 ont confirmé le profil de tolérance précédemment établi à partir des études initiales obtenues à la semaine 52, marqué principalement par des infections (rhinopharyngites et infections des voies aériennes supérieures). Les données à long terme n'ont pas mis en évidence d'augmentation des cas de cancer par rapport à la population générale. L'analyse des données de pharmacovigilance n'a pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni 4 PSUR couvrant la période du 26/03/2019 – 25/03/2021, depuis la précédente évaluation par la Commission de la Transparence (avis du 07/07/2021).

Après analyse de ces données, aucun nouveau signal n'a été identifié et n'a nécessité aucune modification des documents de référence.

PGR

Le Plan de Gestion des Risques européen (PGR) de SKYRIZI (risankizumab) dans sa version 2.1 de juillet 2020 décrit les risques importants identifiés et potentiels, ainsi que des informations manquantes présentées dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Evénements cérébraux et cardio-vasculaire majeurs (MACE)
	- Infections graves
	- Tumeurs malignes
	- Réactions graves d'hypersensibilité
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte et allaitante
	- Utilisation chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHB ou le VHC
	- Utilisation chez les patients présentant une tumeur maligne documentée, active ou suspectée, ou un antécédent de tumeur maligne durant les 5 dernières années, à l'exception du carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, correctement traité, ou du carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus
	- Tolérance à long terme chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère

RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures. »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

Par rapport à la précédente version du RCP en vigueur, aucun effet indésirable a été ajouté.

7.2.8 ILUMETRI (tildrakizumab)

Depuis l'avis rendu par la Commission de la transparence dans l'indication du psoriasis (avis du 03/06/2020), le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance dans le traitement, chez l'adulte, des formes modérées à sévères de psoriasis qui nécessitent un traitement systémique comprennent :

- les résultats d'efficacité et de tolérance de la phase d'extension à 5 ans issus de l'analyse combinée des données des deux études de phase III ReSURFACE 1 et 2,
- des résultats concernant la persistance de l'efficacité du tildrakizumab après arrêt du traitement issus d'une analyse *post-hoc* de ReSURFACE 1.

Pour rappel, les deux études initiales comprenaient :

- une phase en double aveugle versus par placebo de 64 semaines pour ReSURFACE 1 et de 52 semaines pour ReSURFACE 2 ayant évalué deux doses de tildrakizumab (100 mg et 200 mg à S0, S4 puis toutes les 12 semaines),
- une phase ouverte jusqu'à la semaine 256 pour ReSURFACE 1 et jusqu'à la semaine 244 pour ReSURFACE 2, au cours de laquelle les patients inclus ont poursuivi le traitement qu'ils recevaient à la fin de la période précédente à la dose déterminée en fonction de leur réponse au traitement à la semaines S28.

► Efficacité

L'analyse combinée des résultats à 5 ans des phases d'extension des études ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2 (suivi ouvert) a montré le maintien des réponses cliniques observées chez les patients sous tildrakizumab à l'issue des études initiales, sur l'ensemble des critères cliniques évalués et dans tous les groupes étudiés (patients répondeurs et partiellement répondeurs à l'inclusion dans la phase d'extension).

Ainsi, chez les patients répondeurs PASI ≥ 75 à S28, les pourcentages de patients répondeurs PASI 75, PASI 90 et PASI 100 se sont maintenus (voir Tableau 10).

Tableau 10 : Résultats combinés sur les réponses PASI 75/90/100 à S244 chez les patients répondeurs PASI 75 à S28 – ReSURFACE 1 et 2

Critères de jugement	S28		S244	
	Tildrakizumab 100 mg	Tildrakizumab 200 mg	Tildrakizumab 100 mg	Tildrakizumab 200 mg
PASI 75, %	99,7	100	88,7	92,5
PASI 90, %	70,8	73,1	65,9	69,5
PASI 100, %	28,6	36,6	32,8	40,8

La persistance de l'efficacité du tildrakizumab était d'une durée médiane de 20,3 à 24,6 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude ReSURFACE 1.

► Tolérance

Etudes cliniques

L'analyse combinée des données tolérance à 5 ans des études ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2 a porté sur un total de 783 patients.

Les EI d'intérêt particulier ont été associés à de faibles taux d'incidence : 1,2 à 1,3 pour 100 patients-années pour les infections sévères, 0,6 à 0,7 pour 100 patients-années pour les tumeurs malignes, 0,4 pour 100 patients-années pour les cancers cutanés autres que mélanomes, 0,1 pour les mélanomes, 0,5 à 0,7 pour les MACE, 1,2 à 1,5 pour les réactions au site d'injection et 0,1 à 0,3 pour les réactions d'hypersensibilité liées au traitement.

L'incidence des EI ayant entraîné l'arrêt de traitement a été faible : 1,8 pour 100 patients-années (tildrakizumab 100 mg) et 1,4 pour 100 patients-années (tildrakizumab 200 mg).

Cinq décès sont survenus entre la semaine 148 et la semaine 256 (les 9 décès survenus avant la semaine 148 ayant précédemment été décrits dans le dossier d'inscription) dont la cause était une insuffisance cardiaque chronique, un carcinome métastatique de la vessie et une hémorragie intracrânienne, un infarctus aigu du myocarde et deux suicides.

Concernant la tolérance, les résultats du suivi à long terme des études ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2 et l'analyse des données de pharmacovigilance actualisées n'ont pas permis de mettre en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

Pharmacovigilance

La version du plan de gestion des risques (PGR) d'ILUMETRI (tildrakizumab) présenté dans le cadre de l'inscription n'a pas été modifiée, les risques listés dans le tableau ci-dessous sont donc les mêmes que ceux présentés lors de la demande d'inscription :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Hypersensibilité - Infections graves - Tumeurs malignes - Événements cardiaques indésirables majeurs - Comportements suicidaires - Maladies intestinales inflammatoires
Informations manquantes	- Tolérance chez la femme enceinte ou allaitante - Tolérance à long terme - Utilisation après une récente vaccination par vaccin vivant atténué - Utilisation chez les patients immunodéprimés - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère - Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère

PGR

Depuis la précédente évaluation, trois nouveaux PSUR sont disponibles et couvrent la période comprise entre le 20/09/2019 et 19/03/2021.

Après analyse de ces données de pharmacovigilance pendant les périodes couvertes par les 3 derniers PSUR, aucun nouveau signal de tolérance a été identifié.

RCP

Selon le RCP, « es effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : infections des voies respiratoires supérieures (12,6 %), céphalées (4,0 %), gastroentérite (1,5 %), nausées (1,3 %), diarrhée (1,6 %), douleur au site d'injection (1,3 %) et dorsalgie (1,5 %) ».

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

7.2.9 Méta-analyse Cochrane de Sbidian et al (2021)

Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité des différents traitements biologiques du psoriasis en plaques.

Objectif :

L'objectif de cette revue de méta-analyse (Cochrane) était de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements conventionnels systémiques (acitrétine, ciclosporine, acide fumarique, méthotrexate), molécules de synthèse (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 12/23 (ustékinumab), anti-IL17 (sécukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab) chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère et fournir un classement de ces traitements en lien avec leur efficacité et leur tolérance. Il convient de noter que, si au moment de la réalisation de cette analyse, le bimekizumab et le mirikizumab n'avaient pas d'AMM en France, le bimekizumab l'a obtenue depuis le 20 août 2021. Parmi les molécules de synthèse, seul l'apremilast a une AMM en France dans le psoriasis en plaques.

Méthode :

Les études sélectionnées étaient les études randomisées comparatives ayant évalué des traitements systémiques chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou un psoriasis en plaques modéré à sévère associé à un rhumatisme psoriasique, en comparaison avec

un placebo ou un autre traitement actif. Une revue exhaustive de la littérature allant jusqu'au 8 septembre 2020 a été réalisée afin de mettre à jour la dernière publication de 2020.

Les critères de jugement principaux ont été :

- Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la phase d'induction et
- le pourcentage de patients avec des effets indésirables sévères à la phase d'induction.

Il existe par ailleurs de nombreux objectifs secondaires dont :

- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à l'induction,
- le pourcentage de répondeurs PGA 0 à 1,
- l'évaluation de la qualité de vie mesurée par une échelle spécifique du type DLQI, PDI, PSI, à la phase d'induction,
- le pourcentage de patients avec effets indésirables à la phase d'induction
- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52,
- le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52.

Une méta-analyse classique par paires, ainsi qu'une méta-analyse en réseau ont été effectuées.

Résultats :

Cette revue a conduit à retenir 158 études cliniques (de phases II et III) incluant 57 831 patients adultes randomisés, pour lesquels une évaluation des critères de jugement a été faite pendant la phase d'induction (*i.e.* de la semaine 8 à 24 après randomisation).

Le risque de biais était faible pour 80 études, important pour 53 études et les 25 études restantes ont été classées en risque non clair.

Les patients inclus dans les études étaient jeunes, avec un âge moyen de 45 ans, et avaient un psoriasis modéré à sévère avec un PASI global moyen à l'inclusion de 20.

Parmi les études incluses, 92 ont comparé un traitement systémique au placebo, 48 étaient des études de comparaison directe versus comparateur actif, et 18 avaient à la fois un comparateur actif et un placebo. Par ailleurs, 16 des études cliniques avaient une co-intervention, principalement de la photothérapie et 8 études ont évalué des biosimilaires versus des molécules princeps pour adalimumab et etanercept.

Le financement des études provenait de l'industrie pour 123 études et 22 études n'ont rapporté aucune source de financement. La méta-analyse a inclus 130 études (sans co-intervention et sans études cliniques portant sur des biosimilaires), ce qui représente 50 081 patients (86,6 % des participants).

Excepté l'apremilast, les autres molécules de synthèse (tofacitinib, inhibiteur de janus kinases 1 et 3) n'étaient pas validées pour le traitement du psoriasis au moment de la réalisation des analyses.

Méta-analyse par paires :

- Tous les traitements ont été supérieurs au placebo en termes de PASI 90.
- L'infliximab et l'adalimumab ont été plus efficaces que le méthotrexate.
- Le sécukinumab a été plus efficace que les molécules de synthèse.
- L'ustekinumab, le sécukinumab et l'ixekizumab ont été plus efficaces que l'etanercept.
- Le sécukinumab, l'ixekizumab, le brodalumab et le risankizumab ont été plus efficaces que l'ustekinumab.
- Le guselkumab et le risankizumab ont été plus efficace que l'adalimumab.
- Sécukinumab et ixekizumab ont été plus efficace que guselkumab
- Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre sécukinumab et risankizumab, entre etanercept et apremilast, ou entre etanercept et tofacitinib.
- Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les traitements sur le nombre de patients ayant reportés des événements indésirables graves.

Méta-analyse en réseau :

- La probabilité d'atteindre le PASI 90 a été plus importante qu'avec le placebo pour tous les traitements.
- Les anti-IL17 sont associés à une plus grande probabilité pour atteindre le PASI 90 comparativement aux autres traitements :

- *versus* les anti-IL23 : RR = 1,26, IC_{95%} = [1,04 ; 1,53]
- *versus* anti IL12/23 : RR = 1,53, IC_{95%} = [1,28 ; 1,82]
- *versus* anti-TNF : RR = 2,21, IC_{95%} = [1,83 ; 2,67]
- *versus* ustekinumab : RR = 1,53, IC_{95%} [1,28 ; 1,82] ;
- *versus* molécules synthétiques : RR = 3,31, IC_{95%} = [2,34 ; 4,69]
- *versus* traitements systémiques conventionnels : RR = 6,49, IC_{95%} = [2,72 ; 4,50]
- Tous les traitements biologiques sont associés à plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 qu'avec les molécules synthétiques et les traitements systémiques conventionnels
- Les molécules synthétiques sont associées à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 qu'avec les traitements systémiques conventionnels.
- Aucune différence significative n'a été observée versus placebo pour aucun des traitements sur la survenue des événements indésirables graves.

Il convient de noter que pour la plupart des molécules utilisées, des posologies hors-AMM ont été prises en compte dans le cadre de cette méta-analyse (études de phase II de recherche de dose notamment). Les résultats de cette publication sont donc à interpréter avec prudence, notamment en termes de classement des différentes molécules les unes par rapport aux autres.

7.2.10 Méta-analyse d'Armstrong et al (2020)

Objectif :

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité en termes de réponse PASI (à court terme et à long terme) parmi les traitements indiqués dans le psoriasis en plaques modéré à sévère comprenant : des traitements conventionnels systémiques (dimethyl fumarate, méthotrexate, acide fumarique, ciclosporine), molécules de synthèse (apremilast), anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (sécukinumab, ixekizumab, brodalumab) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab).

Méthode :

Les études sélectionnées étaient les études de phase II, III ou IV randomisées chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitent un traitement systémique, aux posologies de l'AMM et ayant évalué au moins un critère de jugement d'efficacité parmi la réponse PASI 75, 90 ou 100 à court terme, (0 à 16 semaines à partir du début de l'étude) et à long terme (44 à 60 semaines à partir de début de l'étude). Une revue exhaustive de la littérature allant jusqu'au 17 septembre 2018 a été réalisée.

Les critères de jugement principaux ont été :

- le pourcentage de répondeurs PASI 75, 90 et 100 et le nombre de patients à traiter (NNT) à la fin de la période principale (10 à 16 semaines à partir du début de l'étude)
- le pourcentage de répondeurs PASI 75, 90 et 100 et le nombre de patients à traiter (NNT) à la fin de la période d'entretien (44 à 60 semaines à partir du début de l'étude).

Une méta-analyse classique par paires, ainsi qu'une méta-analyse en réseau ont été effectuées.

Résultats :

Cette revue a conduit à retenir 160 études cliniques (dont 60 pour la méta-analyse en réseau) répondant aux critères d'inclusion sus-cités.

Efficacité à court terme (méta-analyse en réseau) :

Le brodalumab, le guselkumab, l'ixekizumab et le risankizumab ont eu les pourcentages de répondeurs PASI 75, 90 et 100 les plus élevés à la fin de la période principale d'évaluation (10 à 16 semaines) et il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre ces traitements.

Efficacité à long terme (méta-analyse classique) :

- la probabilité d'atteindre le PASI 75, 90 ou 100 a été plus importante avec le brodalumab, le guselkumab, l'ixekizumab, le risankizumab et le sécukinumab en comparaison avec l'adalimumab, l'apremilast, l'éta nercept, l'infliximab et l'ustekinumab.
- le risankizumab a été associé à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 comparativement avec l'ixekizumab et le secukinumab
- le risankizumab, le brodalumab et l'ixekizumab ont été associés à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 100 comparativement au sécukinumab,
- le risankizumab et l'ixekizumab ont été associés à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 100 comparativement au guselkumab.

7.2.11 Méta-analyse de Yasmeen et al (2020)

Objectif :

L'objectif de cette revue de méta-analyse était de comparer l'efficacité de l'apremilast et des traitements systémiques biologiques et conventionnels approuvés par l'EMA (brodalumab, ixekizumab, secukinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustekinumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab) en comparant les pourcentages de réponse PASI après 1 an de traitement aux posologies validées par l'AMM européenne.

Méthode :

Les études sélectionnées étaient des études randomisées comparatives et des études d'extensions à long terme ayant évalué l'efficacité des traitements systémiques chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Une revue exhaustive de la littérature allant du 1^{er} janvier 2000 jusqu'au 23 septembre 2019 a été réalisée.

Les critères de jugement principaux ont été les pourcentages de réponse PASI (PASI 75, 90 et 100) à environ 52 semaines.

Une méta-analyse en réseau a été effectuée.

Résultats :

Cette revue a conduit à retenir 28 études cliniques, dont 12 études cliniques de phase III randomisés et comparatives en groupes parallèles (48 à 52 semaines) et 16 études randomisées, en groupes croisés versus placebo, avec une évaluation des critères de jugement faite pendant une phase d'induction.

Le risque de biais était faible dans la plupart des études.

Les patients inclus dans les études étaient jeunes, avec un âge moyen allant de 42 ans à 51 ans, et avaient un psoriasis modéré à sévère avec un PASI global moyen à l'inclusion d'environ 20.

Analyse principale :

Dans l'analyse principale, 9 études ont été retenues incluant un total de 5054 patients, parmi les douze études suscitées qui comprenaient des données comparatives durant une phase de maintenance (48 à 52 semaines).

Les résultats suggèrent que :

- la probabilité d'atteindre le PASI 75, 90 ou 100 a été plus importante avec le brodalumab, le guselkumab et le risankizumab.
- le risankizumab est apparu significativement supérieur à tous les autres traitements, à l'exception du brodalumab et du guselkumab, en termes de réponse PASI 75,90 ou 100.
- le brodalumab et le guselkumab sont apparus significativement plus efficaces que le sécukinumab, l'ustekinumab, l'adalimumab et l'éta nercept.
- l'ixekizumab et le sécukinumab ont été significativement supérieurs à l'ustekinumab et à l'adalimumab

- tous les traitements ont été significativement supérieurs à l'etanercept en termes de réponse PASI.

08 RÉSUMÉ ET DISCUSSION

08.1 Rappel du contexte

La Commission de la Transparence a entrepris la réévaluation de l'ensemble des traitements systémiques biologiques du psoriasis en plaques. Elle a déjà procédé à la réévaluation des spécialités ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab), REMICADE (infliximab) et STELARA (ustekinumab) (avis du 5 mai 2021). Dans le présent avis, seuls sont concernés les médicaments suivants :

- les anti-TNF certolizumab pegol (CIMZIA), infliximab (REMSIMA 120 mg (SC)),
- les anti-interleukines anti-IL17 sécukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ),
- l'anti-récepteur de l'IL17 brodalumab (KYNTHEUM),
- les anti-interleukines anti-IL23 guselkumab (TREMFA), risankizumab (SKYRIZI) et tildrakizumab (ILUMETRI).

La spécialité BIMZELX (bimekizumab, anti-IL17A et anti-IL17F) fera l'objet d'un avis ultérieur.

Ces médicaments ont obtenu une AMM, avec un libellé similaire, dans le psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, excepté REMSIMA 120 mg (infliximab) qui a un périmètre d'indication plus restreint, similaire à celui de l'infliximab en IV (REICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA) à savoir 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).

Lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les **formes de psoriasis en plaques les plus sévères définies par :**

- **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 et la photothérapie et ;**
- **une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.**

Le SMR avait été considéré comme insuffisant dans les autres situations cliniques.

Pour les premiers médicaments autorisés, l'avis favorable de la Commission était assorti d'une demande de mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser le profil des patients chez lesquels le traitement est instauré, la stratégie thérapeutique et l'évaluation temporelle du bénéfice (efficacité, qualité de vie), le risque d'effet rebond et de la tolérance avec un suivi de la cohorte au moins cinq ans. La Commission avait également souhaité que cette étude soit réalisée conjointement à l'ensemble des spécialités concernées selon un protocole similaire.

Afin de répondre à la demande de la Commission, la cohorte PSOBIOTEQ a été mise en place pour une durée de 5 ans avec l'inclusion de patients débutant un traitement par l'un de ces médicaments.

Le 5 mai 2021, la Commission a réévalué les quatre médicaments inclus dans PSOBIOTEQ 1, notamment sur la base des résultats intermédiaires de cette cohorte après 3 ans de suivi, et a considéré que **le service médical rendu était devenu important dans l'ensemble de l'indication de l'AMM** soit dans les **formes modérées à sévères** du psoriasis en plaques 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 photothérapie.

La réévaluation des autres traitements systémiques biologiques repose en partie sur les résultats intermédiaires de la cohorte PSOBIOTEQ 2 après 1 ou 3 ans de suivi en fonction des médicaments sur les 5 ans de suivi que compte l'étude. Les médicaments inclus dans PSOBIOTEQ 2 sont COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab) et KYNTHEUM (brodalumab).

Parallèlement à cette demande d'étude observationnelle, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence réévalue des médicaments au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis le précédent examen de ces médicaments par la Commission.

08.2 Etude PSOBIOTEQ 2

En ce qui concerne la cohorte PSOBIOTEQ 2, l'analyse pour le sécukinumab et l'ixekizumab comporte un recul de 3 ans (effectifs inclus au 31/12/2017) soit 215 patients dans la cohorte sécukinumab et 113 patients dans la cohorte ixekizumab.

Pour le brodalumab, on dispose des données sur les caractéristiques de patients inclus au 31/12/2019 (n = 72) et leur suivi à 3 ans et des données sur les caractéristiques des patients inclus au 31/12/2020 (n = 100).

Les principales données de l'étude permettant d'apporter des réponses aux différentes interrogations de la Commission sont résumées ci-après :

► **Caractéristiques des patients et histoire de la maladie**

Dans les différentes cohortes par médicament, les patients avaient des profils similaires. Ils étaient âgés en moyenne d'environ 50 ans, majoritairement de sexe masculin (55 % à 70 %). La plupart des patients (60 à 75 %) étaient en surpoids ou obèses. Environ 95 % avaient un psoriasis en plaques conformément à l'indication de l'AMM et 25 à 30 % avaient un psoriasis en gouttes.

Leur psoriasis évoluait depuis environ 22 ans en moyenne et était en cours d'aggravation pour environ 65 à 75 % des patients au moment de l'inclusion dans les cohortes sécukinumab et ixekizumab et pour 38 % dans la cohorte brodalumab (mais 30 % avaient une maladie active et stable).

► **Respect du critère de sévérité du psoriasis à l'instauration du traitement apprécié par**

➤ **Les scores de sévérité**

Les patients avaient une forme modérée à sévère du psoriasis en plaques selon avec score PASI moyen de 9 à 12,8, un score PGA = 3 pour 38 à 43 % des patients et score PGA = 4 pour 22 à 28 % des patients (jusqu'à 50 % pour les patients traités par brodalumab inclus au 31/12/2020).

➤ **Les antécédents de traitements**

Une grande majorité des patients avaient des antécédents de traitement par photothérapie (65 à 70 %) et par méthotrexate (62 à 70 %). Peu de patients avaient été traités par ciclosporine (15 à 20 %). Par conséquent, ces données ont montré que pour la plupart des patients traités, les conditions de mise sous traitement définies par la Commission concernant l'échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels ont été respectées.

Par ailleurs, 80 % ou plus avaient reçu des traitements biologiques.

Les échecs à la photothérapie étaient principalement liés à un manque d'efficacité (73 à 82 % des cas) et les échecs aux traitements systémiques étaient principalement liés à un manque d'efficacité (52 à 70 % pour le méthotrexate et 35 à 70 % pour la ciclosporine) ou une intolérance (25 à 35 % pour le méthotrexate et 17 à 22 % pour la ciclosporine, voire 43 % chez les patients mis sous brodalumab inclus au 31/12/2020).

Ces données illustrent le phénomène d'échappement thérapeutique reconnu pour les traitements du psoriasis en plaques et la nécessité d'avoir recours à une stratégie rotationnelle.

➤ **L'impact sur la qualité de vie**

Les données sur le score de qualité de vie DLQI (score adapté aux maladies dermatologiques) ont corroboré celles obtenues sur les scores de sévérité de la maladie avec un impact modéré à sévère pour la plupart des patients (17 à 27 % avaient un impact modéré et 24 à 30 % un impact important sur leur qualité de vie). Il y a également eu un pourcentage non négligeable de patients (20 à 30 %) qui avaient un impact faible sur leur qualité de vie.

➤ **L'étendue des lésions**

Dans toutes les cohortes, les lésions affectaient le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs chez environ 60 à 85 % des patients et le cuir chevelu chez 33 à 47 % des patients. Les lésions affectaient également le visage et les ongles chez 20 à 25 % des patients et le pli interfessier et/ou la marge anale chez 11 à 20 % des patients. Ces données montrent que les localisations étaient multiples chez la plupart des patients, ce qui témoigne d'une étendue importante des lésions, respectant les conditions de mise sous traitement définies par la commission.

▮ **Maintien du bénéfice clinique à long terme**

Les patients non évaluables pour le suivi sur les 3 premières années de suivi ont été peu nombreux dans les cohortes sécukinumab et ixekizumab (1/215 et 4/113 patients respectivement). Ils ont été plus nombreux dans la cohorte brodalumab, 23/72 soit 34 % de l'effectif.

La durée moyenne de traitement avant l'arrêt a été de 14 mois et 11 mois respectivement dans les cohortes sécukinumab et ixekizumab et 5,8 mois dans la cohorte brodalumab (le délai moyen a été calculé sur un petit nombre d'inclusions de patients ayant reçu du brodalumab en 2019 et le suivi pour le sécukinumab et l'ixekizumab a été plus long). La principale raison de l'arrêt dans chacune des cohortes a été un manque d'efficacité (71,6 % pour le sécukinumab, 56,4 % pour l'ixekizumab et 79 % pour le brodalumab). Par conséquent, peu de patients ont arrêté le traitement en raison du blanchiment de leurs lésions (11,6 % pour le sécukinumab, 7,7 % pour l'ixekizumab et aucun patient pour le brodalumab).

Dans 80 et 81 % des cas d'arrêt du traitement pour le sécukinumab et l'ixekizumab et dans 90 % des cas pour le brodalumab, ces médicaments ont été substitués par un autre médicament biologique. Ces données témoignent d'un phénomène d'échappement thérapeutique important et commun à toutes ces molécules.

Les résultats en termes d'efficacité et de qualité de vie au cours du suivi ont porté sur des effectifs très restreints de patients toujours sous traitement à 36 mois dans les cohortes sécukinumab et ixekizumab ou à 12 mois dans la cohorte brodalumab disposant de données (40/215 patients dans la cohorte sécukinumab, 32/113 patients dans la cohorte ixekizumab et 30/72 dans la cohorte brodalumab). Par conséquent, ces données souffrent de biais importants de sélection (sélection de patients répondeurs et tolérant le traitement) et d'attrition, ce qui surestime les effets observés et ne permet pas de tirer des conclusions sur l'ensemble de la population traitée. Il peut être seulement suggéré qu'il existe probablement un petit pourcentage de répondeurs au traitement, tolérant bien le traitement, maintenant une réponse à long terme avec un niveau d'efficacité stable, que ce soit en termes de score de sévérité (PASI et PGA) ou qualité de vie (DLQI, questionnaire de satisfaction du patient).

▮ **Survenue d'un effet rebond**

Un effet rebond à l'arrêt du traitement n'a été observé que chez un patient dans chacune des cohortes médicament. Aussi, le risque d'effet rebond après l'arrêt du traitement paraît très limité.

▮ **Tolérance à long terme**

Dans l'ensemble des cohortes, le profil de tolérance à long terme a été cohérent avec les informations des RCP respectifs de ces médicaments avec principalement la survenue d'infections. Les événements indésirables graves suspectés liés au traitement ont été peu fréquents (4-5 %). Les cas de tumeur suspectés liés au traitement ont été rapportés uniquement avec le sécukinumab (2 cas soit 1,0 % : tumeur du sein et carcinome hépatocellulaire). Ces données, non comparatives, ne permettent pas de conclure sur une éventuelle augmentation de la fréquence par rapport à des patients non traités, d'autant plus que les patients psoriasiques non traités ont un risque plus élevé

de développer des tumeurs cancéreuses, en particulier cutanées. Par ailleurs, pour une grande proportion de patients, le recul sur le suivi est très inférieur à 36 mois avec une durée moyenne du traitement initial < 15 mois. En outre, pour une majorité des patients ayant arrêté le traitement à l'étude, le traitement a été substitué par un autre médicament biologique (80 à 90 % des patients). Par conséquent, il est difficile de pouvoir attribuer la survenue d'un cancer au médicament biologique étudié.

► Conclusion

Au total, les patients mis sous traitement systémique biologique par sécukinumab, ixekizumab et brodalumab dans la cohorte PSOTBIOTEQ 2 ont pratiquement tous un psoriasis en plaques, majoritairement une forme modérée à sévère, et sont en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, conformément à l'AMM de ces médicaments.

Les conditions de mise sous traitement définissant le périmètre de remboursement actuel sont plus restrictives ciblant uniquement les formes sévères en échec à au moins 2 traitements parmi les traitements systémiques conventionnels et la photothérapie ET une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Les données de l'étude PSOTBIOTEQ 2 ont montré que les critères de sévérité basés sur les antécédents d'échec au traitement systémiques conventionnels ou la photothérapie, l'étendue des lésions et l'impact sur la qualité de vie étaient respectés chez la majorité des patients, toutefois, ils ne l'étaient pas totalement en ce qui concerne les scores de sévérité ou de qualité de vie.

Par conséquent, en pratique clinique, les critères basés sur l'historique des traitements, l'étendue des lésions sont prépondérants dans la prise de décision par rapport aux échelles de sévérité et de qualité de vie et certainement plus réalistes par rapport au ressenti du patient concernant le handicap lié à ses symptômes et son appréciation de l'efficacité du traitement.

Ces résultats issus de la pratique clinique sont cohérents avec les recommandations de la Société française de dermatologie de 2019 **Erreur ! Signet non défini.** qui recommande la prescription des traitements systémiques, y compris les médicaments biologiques, aux formes modérées à sévères de psoriasis en plaques et qui précisent que la décision de mise sous traitement doit tenir compte non seulement de la sévérité des lésions, de la coexistence de comorbidités et du rapport bénéfice/risque d'un traitement continu par médicament systémique, mais aussi de l'impact de la maladie sur le bien-être physique, psychologique et social du patient, et du point de vue du patient et son niveau de satisfaction.

Ces résultats mettent également en lumière le phénomène d'échappement thérapeutique commun aux médicaments du psoriasis en plaques et qui impose une stratégie rotationnelle. Il existe cependant une proportion de patients, variable d'un médicament à l'autre, qui continue à tirer bénéfice du traitement sans intolérance majeure jusqu'à 36 mois.

Les données de tolérance ont montré le maintien à moyen terme (36 mois actuellement) du profil de tolérance établi lors de la mise sur le marché de ces médicaments et actualisé depuis leur commercialisation. Aucune nouvelle alerte de tolérance n'a été mise en évidence. Toutefois, les données fournies sont partielles car on ne dispose pas des analyses détaillées concernant les événements indésirables non graves, la durée de traitement a été très inférieure à 36 mois pour une grande proportion de patients et la substitution du traitement à l'étude par un autre médicament biologique pour 80 à 90 % des patients rend difficile l'analyse du lien de causalité, notamment pour la survenue des cancers (très rare dans l'étude).

08.3 Nouvelles données d'efficacité et de tolérance

Les différentes études de phase III précédemment examinées par la Commission de la Transparence réalisées dans des populations similaires de patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique (soit l'indication de l'AMM), ont mis en évidence :

- la supériorité du certolizumab pégol 400 mg (CIMZIA) par rapport à l'etanercept (ENBREL) et la non-infériorité du certolizumab pégol 200 mg (CIMZIA) par rapport à l'etanercept (ENBREL) (la supériorité n'a pas été démontrée) ;
- la supériorité du sécukinumab (COSENTYX) par rapport à l'etanercept (ENBREL) et à l'ustekinumab (STELARA) ;
- la supériorité de l'ixekizumab (TALTZ) par rapport à l'etanercept (ENBREL) et l'ustekinumab (STELARA) ;
- la supériorité du tildrakizumab (ILUMETRI) par rapport à l'etanercept (ENBREL) ;
- la supériorité du guselkumab (TREMFA) par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et au sécukinumab (COSENTYX).
- la supériorité du brodalumab (KYNTHIUM) par rapport à l'ustekinumab (STELARA) ;
- la supériorité du risankizumab (SKYRIZI) par rapport au sécukinumab (COSENTYX) ;
- la supériorité du bimekizumab (BIMZELX) par rapport au sécukinumab (COSENTYX), à l'ustekinumab (STELARA) et à l'adalimumab (HUMIRA) ;
- la bioéquivalence de l'infliximab en sous-cutané (REMSIMA 120 mg) par rapport à l'infliximab par voie IV (REMICADE et REMSIMA IV).

Les nouvelles données versus comparateurs actifs ont montré aussi :

- la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab à la semaine 12 sur un critère contraignant, la réponse PASI 100, mais pas à la semaine 24.

Globalement, les données d'efficacité à long terme issues des phases d'extension des études de phase II ou III, avec des reculs de 43 mois (risankizumab), 66 mois (ixekizumab), de 3 ans (certolizumab pégol) et de 5 ans (sécukinumab, tildrakizumab, guselkumab) ont montré le maintien des réponses cliniques, voire une légère baisse pour le sécukinumab. Ces résultats montrant un maintien à long terme de l'efficacité de ces médicaments dans des populations stables numériquement n'ont pas été confirmés dans l'étude PSOBIOEQ en vie réelle compte tenu des arrêts d'étude nombreux. L'hypothèse d'une meilleure observance dans les études cliniques pourrait expliquer, tout du moins en partie, cette différence de résultat.

Selon les données nouvelles de tolérance issues des phases d'extension à long termes des études cliniques et les données actualisées de pharmacovigilance, le profil de tolérance de ces médicaments est globalement inchangé marqué principalement par des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions au site d'injection. Les principaux risques importants à surveiller sont les infections pouvant être graves, les réactions d'hypersensibilité, les événements cardiovasculaires majeurs, le risque de survenue ou d'aggravation de maladies intestinales inflammatoires chroniques (ixekizumab et tildrakizumab) et le risque tumoral. On note également des risques d'idées et de comportements suicidaires avec le brodalumab, le sécukinumab et le tildrakizumab. Le risque de maladies intestinales inflammatoires chroniques a été supprimé avec le sécukinumab.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les traitements actuels du psoriasis 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 émollients 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 et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques.

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (SFD, 2019)¹⁶ les formes nécessitant un traitement systémique sont définies de la façon suivante :

- un psoriasis considéré comme « modéré à sévère », défini par un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle ou caractérisée par un score PASI > 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI > 10 ;
- un impact important sur la condition physique et sociale, ou sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;
- un psoriasis localisé mais qui ne peut être contrôlé par un traitement topique et qui est associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plante des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis).

Le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés en 2^e ligne. On dispose des anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol), anti-IL-12/23 (ustekinumab), d'anti-IL17 (sécukinumab et ixekizumab), d'un anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab), d'un anti IL17A/17F (bimekizumab) et d'anti-IL23 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab). On dispose également de l'aprémilast un inhibiteur de la phosphodiesterase 4. Sa place dans la stratégie thérapeutique est mal définie en l'absence de comparaison aux traitements systémiques biologiques. **Les recommandations de la SFD, notamment en ce qui concerne la hiérarchisation d'utilisation de ces traitements sont en cours d'actualisation.**

La place de l'aprémilast reste mal définie en l'absence de comparaison directe aux médicaments biologiques mais il montre des résultats très inférieurs à ceux de ces médicaments.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

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).

¹⁶ Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464-483.

Jusqu'à ses avis récents de mai 2021, la Commission recommandait que les médicaments biologiques soient 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.

Toutefois, compte tenu¹⁷ :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 1 ou 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab), STELARA (ustekinumab), COSENTYX (sécukinumab), KYNTHEUM (brodalumab) ou TALTZ (ixekizumab) :
 - chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
 - ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,
 - des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
 - en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,
 - sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,
- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

la Commission a considéré que désormais ces médicaments étaient des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission a rappelé que le méthotrexate restait le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

Compte tenu :

- des données d'efficacité à long terme montrant le maintien de l'efficacité de ces médicaments ;
- des données rassurantes de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 2 sur le respect des conditions de mise sous traitement en termes de sévérité des symptômes, d'étendue des lésions, d'impact sur la qualité de vie et d'antécédents de traitement, chez des patients ayant débuté un traitement par COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab) ;
- des données de pharmacocinétique ayant démontré l'équivalence entre l'infliximab SC et l'infliximab IV (REMSIMA 100 mg (IV), biosimilaire de REMICADE précédemment réévalué) chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et la non-infériorité de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV chez des patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, complétées par des données cliniques ayant démontré l'équivalence entre les formes SC et IV de l'infliximab chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ;
- des données actualisées de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé pour ces médicaments ;

la Commission considère que désormais les spécialités REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), CIMZIA (certolizumab pegol), COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab) sont des traitements systémiques de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du

¹⁷ Voir les avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 relatifs à ces médicaments.

psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019).

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 CIMZIA (certolizumab pegol)

► Le psoriasis en plaques 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.

► CIMZIA (certolizumab pegol) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérées à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,

- de la démonstration d'un impact en termes de qualité de vie versus placebo, dans les études de phase III CIMPASI 1 et 2, à court terme (16 semaines) et du maintien de cet impact à long terme (144 semaines),
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

CIMZIA 200 mg (certolizumab pegol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

10.1.2 REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Compte tenu :

- de l'absence de données cliniques d'efficacité chez des patients ayant un psoriasis en plaques,
- du faible niveau preuve de la démonstration de l'efficacité de l'infliximab SC dans le psoriasis en plaques reposant sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde),

le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérés à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de l'absence d'impact démontré en termes de morbidité et de qualité de vie compte tenu de l'absence de données chez les adultes ayant un psoriasis en plaques,
- d'un intérêt potentiel en termes d'organisation des soins et de parcours de soin du patient, en permettant d'éviter des hospitalisations, mais limité à certains patients déjà traités par infliximab IV ou chez lesquels un traitement par infliximab doit être instauré et non démontré à ce stade,

REMSIMA 120 mg (infliximab) SC n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

10.1.3 COSENTYX (sécukinumab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► COSENTYX (sécukinumab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérées à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité et de qualité de vie démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,
- du maintien de la réponse sur la qualité de vie à long terme (5 ans), malgré une légère baisse,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

COSENTYX (sécukinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

10.1.4 TALTZ (ixekizumab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► TALTZ (ixekizumab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérés à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité et de qualité de vie démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,
- du maintien de l'effet à long terme en termes d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie (264 semaines),
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

TALTZ (ixekizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

10.1.5 KYNTHEUM (brodalumab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► KYNTHEUM (brodalumab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérés à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,
- de l'absence de données de qualité de vie robustes,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

KYNTHEUM (brodalumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

10.1.6 TREMFYA (guselkumab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► TREMFYA (guselkumab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérées à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,
- de l'absence de données de qualité de vie comparativement au sécukinumab,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

TREMFYA (guselkumab) 100 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

10.1.7 SKYRIZI (risankizumab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► SKYRIZI (risankizumab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérés à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,
- de la démonstration d'un impact en termes de qualité de vie versus placebo et ustekinumab à court terme (16 semaines),
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

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

10.1.8 ILUMETRI (tildrakizumab)

► Le psoriasis en plaques 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.

► ILUMETRI (tildrakizumab) entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial (voir § 12. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques ou la photothérapie, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- de la prévalence des formes modérés à sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact en termes de morbidité démontré mais des phénomènes d'échappement thérapeutiques,
- de l'absence de données robustes en termes de qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact en termes supplémentaire d'organisation des soins et/ou de vie du patient,

ILUMETRI (tildrakizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités devient :

- important dans l'indication de l'AMM pour CIMZIA (certolizumab pegol), COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab) ;
- modéré dans l'indication de l'AMM pour REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab).

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

- **Taux de remboursement proposé : 65 % excepté pour REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab) pour lequel le taux de remboursement proposé est de 30 %.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 CIMZIA (certolizumab pegol), REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), COSENTYX (sécukinumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab),

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) reste inchangée dans l'indication de l'AMM :

Spécialité	ASMR
CIMZIA (certolizumab pegol)	ASMR V par rapport aux traitements systémiques biologiques (anti-TNFα et anti-interleukines)
REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab)	ASMR V par rapport à l'infliximab par voie IV (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg)
COSENTYX (sécukinumab)	ASMR IV par rapport à STELARA (ustekinumab)
ILUMETRI (tildrakizumab)	ASMR V dans la prise en charge
KYNTHEUM (brodalumab)	ASMR V par rapport à COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)
SKYRIZI (risankizumab)	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab)
TREMFYA (guselkumab)	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab)

10.2.2 TALTZ (ixekizumab)

Compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude de phase III IXORA-R ayant inclus des adultes ayant un psoriasis en plaque modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, de la supériorité de l'ixekizumab par rapport au guselkumab (TREMFYA) :
 - sur le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente (41,3 % dans le groupe ixekizumab versus 24,9 % dans le groupe guselkumab, $p < 0,001$) et,
 - sur les pourcentages de répondeurs PASI 50/75/90/100 et sPGA = 0 aux semaines 2, 4 8 ou 12 (critères de jugement secondaires hiérarchisés),
- d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines, malgré :
- l'absence de démonstration d'une supériorité versus guselkumab à la semaine 24 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 100 (dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé),

TALTZ (ixekizumab) apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) par rapport à TREMFYA (guselkumab), chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique.

010.3 Population cible

La nouvelle population cible de CIMZIA (certolizumab pegol), REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab), COSENTYX (sécukinumab), TALTZ (ixekizumab), KYNTHEUM (brodalumab), TREMFYA (guselkumab), SKYRIZI (risankizumab) et ILUMETRI (tildrakizumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte est représentée par les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'ont pas répondu, ou qui présentent une contre-indication, ou qui sont intolérants aux traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement la photothérapie.

Le psoriasis (toutes formes confondues) touche 4,42 % de la population française¹⁸ soit 2,27 millions de personnes adultes (données INSEE au 1^{er} janvier 2021), dont 20 % des cas sont considérés comme modérés à sévères, soit environ 455 000 personnes. Le psoriasis en plaques représente 80 % des formes de psoriasis¹⁹. Il y a donc en France environ 364 200 personnes atteintes de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Par ailleurs, environ 10 % des patients atteints de psoriasis seraient traités par médicament systémique (voie orale, par injection ou par photothérapie²⁰, ce qui permettrait d'estimer à 10 % le pourcentage de patients en échec des traitements topiques, soit 182 000 patients atteints de psoriasis en plaques en échec des traitements topiques.

Selon les taux d'efficacité des traitements systémiques conventionnels **Erreur ! Signet non défini.** (50 % sur le PASI 75 et 18 % sur le PASI 90 pour le méthotrexate, 60 à 88 % sur le PASI 75 et 29 % sur le PASI 90 avec la ciclosporine, 60 à 80 % sur le PASI 75 avec la photothérapie et 30 % sur le PASI 75 avec l'acitrétine), il peut être considéré qu'environ 50 à 88 % des patients auront une amélioration importante (au moins 75 % d'amélioration) de leur symptomatologie avec un au moins des traitements systémiques conventionnels ou la photothérapie donc 12 à 50 % des patients peuvent être considérés en échec de leur traitement. Si l'on considère le PASI 90, il peut être considéré que seulement 18 à 29 % des patients auront une guérison quasi complète de leurs lésions et que par conséquent, environ 70 à 80 % des patients peuvent être considérés en échec de leur traitement systémique conventionnel. En faisant la moyenne des pourcentages de patients en échec des traitements systémiques conventionnels selon les deux appréciations de l'efficacité, il peut être considéré qu'environ la moitié des patients sont en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, soit 91 000 patients.

Selon l'étude PSOBIOTEQ, la majorité des patients mis sous traitement par médicament biologique avait une forme modérée à sévère du psoriasis (83 à 86 %) et avaient un antécédent de traitement par traitement systémique conventionnels (80 à 90 %) ou par photothérapie (65-70 %). Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 85 % des patients en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie (91 000 patients estimés) sont des patients ayant une forme modérée à sévère, soit 77 350 patients.

En conclusion, la population cible définie par les adultes ayant une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie peut être estimée à environ 77 350 patients.

¹⁸ Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V., Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

¹⁹ Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

²⁰ Association professionnelle RESOPSO. <https://www.resopso.fr/le-psoriasis-en-chiffres/>

Pour rappel, la précédente population cible définie par les adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels avec une forme étendue et retentissement psycho-social important avait été estimée à moins de 10 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception pour l'ensemble des médicaments réévalués.

► CIMZIA (certolizumab pegol)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1 ^{er} octobre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>CIMZIA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 2 seringues préremplies + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 397 320 0 8) <u>CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 2 stylos préremplis AutoClicks® + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 300 762 8 6) <u>CIMZIA 200 mg, solution injectable en cartouche pour dispensateur de dose</u> Boîte de 2 cartouches pour dispensateur de dose contenant une seringue préremplie et 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 300 989 3 6)
Demandeur	UCB PHARMA SA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 7 juin 2018 (psoriasis en plaques)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale initiale hospitalière (PIH). Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception
Code ATC	L04AB05

► REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 juillet 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>REMSIMA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie avec protège-aiguille automatique + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 3 6) 2 seringues préremplies avec protège-aiguille automatique + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 4 3) 4 seringues préremplies avec protège-aiguille automatique + 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 550 706 4 1) <u>REMSIMA 120 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 5 0) 2 stylos préremplis + 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 993 6 7) 4 stylos préremplis + 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 550 706 7 2)
Demandeur	CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 24 juillet 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, hépato-gastro-entérologie, dermatologie et en médecine interne Médicament d'exception
Code ATC	L04AB02

COSENTYX (sécukinumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 octobre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie avec aiguille (CIP : 34009 300 106 0 0) 2 seringues préremplies avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 1 7) <u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 seringue préremplie dans stylo prérempli avec aiguille (CIP : 34009 106 2 4) 2 seringues préremplies dans stylo prérempli avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 3 1) <u>COSENTYX 150 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon (CIP : 34009 300 105 9 4) <u>COSENTYX 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 163 6 1) <u>COSENTYX 300 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 163 7 8)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (procédure centralisée) : 15 janvier 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament d'exception
Code ATC	L02BG04

TALTZ (ixekizumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1 ^{er} octobre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli (CIP : 34009 300 607 5 9) 2 stylos préremplis (CIP : 34009 300 607 6 6) <u>TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 (CIP : 34009 300 607 9 7) Boîte de 2 (CIP : 34009 300 608 0 3)

Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 25 avril 2016
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, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AC13

■ KYNTHEUM (brodalumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1 ^{er} octobre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 2 seringues préremplies (CIP : en 34009 301 172 8 6)
Demandeur	LEO PHARMA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 17 juillet 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologie et médecine interne Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : dermatologie et médecine interne Médicament d'exception
Code ATC	L04AC12

■ TREMFYA (guselkumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 septembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 227 5 4) <u>TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 stylo prérempli (CIP : 34009 301 607 5 6)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 10 octobre 2017
Conditions de prescription et de	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

délivrance / statut particulier	Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AC16

■ SKYRIZI (risankizumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 novembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 748 8 3) <u>SKYRIZI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 281 4 2) <u>SKYRIZI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 281 5 9)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 26 avril 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AC18

■ ILUMETRI (tildrakizumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 7 octobre 2021 Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ILUMETRI 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie (CIP : 34009 301 720 5 6)
Demandeur	ALMIRALL
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date d'octroi de l'AMM (par procédure centralisée) : 17 septembre 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception
Code ATC	L04AC17

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

013 ANNEXE : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PSOBIOTEQ 2

013.1 Recrutement des centres investigateurs

Au total, au 31/12/2017, 28 centres participant au registre PSOBIOTEQ 2 sont ouverts (dont 1 nouveau centre PSOBIOTEQ 2 par rapport à PSOBIOTEQ 1 et 227 investigateurs (ou co-investigateurs) participent à l'étude.

013.2 Données concernant les patients à l'inclusion

Par souci de clarté, et étant donné les disparités chronologiques dues à une date de commercialisation postérieure de KYNTHEUM (brodalumab) par rapport à COSENTYX et TALTZ, les données de KYNTHEUM seront présentées séparément de COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab).

Les données actuellement disponibles sont pour :

- COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab), des données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à **3 ans** des patients inclus au **31/12/2017** »,
- COSENTYX (sécukinumab), des données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à **1 an** des patients inclus au **31/12/2019** »,
- KYNTHEUM (brodalumab), des données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à **1 an** des patients inclus au **31/12/2019** » et de l'« Annexe descriptive des données au moment de l'inclusion des patients inclus au **31/12/2020** ».

Concernant COSENTYX, seules les données issues du « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à **3 ans** des patients inclus au **31/12/2017** » sera présentées ci-dessous. Néanmoins les données issues du rapport « Rapport descriptif des données d'inclusion et de suivi à **1 an** des patients inclus au **31/12/2019** » sont cohérentes avec les données présentées ci-dessous.

13.2.1 Effectif de l'étude

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les effectifs des patients inclus au 31/12/2017 et de ceux ayant reçu le sécukinumab ou l'ixekizumab lors de la 1^{re} prescription, avec un suivi de 3 ans, figurent dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Effectifs des patients inclus au 31/12/2017 et ayant reçu le sécukinumab ou l'ixekizumab lors de la 1^{re} prescription, avec un suivi de 3 ans

Critères	COSENTYX (sécukinumab)	TALTZ (ixekizumab)
Patients présélectionnés, n	3073	
Patients inclus, n	2986	
Patients analysés, n	2849	
Patients ayant débuté un traitement pour le médicament biologique d'intérêt	215	113
Patients ayant débuté le traitement par le médicament biologique d'intérêt dans les 3 mois suivant l'inclusion, n/N (%)	209/215 (97 %)	109/113 (96 %)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude, n/N (%)	1/209	4/109
Principales causes de l'arrêt de l'étude, (n)	Patient perdu de vue (1)	Patient perdu de vue (2) Retrait de consentement (1) Décès du patient (1)

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les effectifs des patients inclus au 31/12/2019 et au 31/12/2020 et ayant reçu le brodalumab lors de la 1^{re} prescription figurent dans le Tableau 12. On ne dispose pas des données de suivi pour le rapport des patients inclus au 31/12/2020.

Tableau 12 : Effectifs des patients inclus au 31/12/2019 et au 31/12/2020 et ayant reçu le brodalumab lors de la 1^{re} prescription

Critères	KYNTHEUM (brodalumab)	
	31/12/2019	31/12/2020
Patients inclus, n	4187	4527
Patients analysés, n	3996	4329
Patients ayant débuté un traitement par le médicament biologique d'intérêt	72	100
Patients ayant débuté le traitement par médicament biologique d'intérêt dans les 3 mois suivant l'inclusion, n/N (%)	68/72 (95 %)	88/100 (88 %)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude, n/N (%)	0/68 (0 %)	-

13.2.2 Principales caractéristiques des patients à l'instauration du traitement d'intérêt

► COSENTYX (sécukinumab) et TALZ (ixekizumab)

Les principales données socio-démographiques et cliniques à l'instauration des traitements sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Principales données socio-démographiques et cliniques à l'initiation de COSENTYX (sécukinumab) et TALZ (ixekizumab)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALZ (ixekizumab) N = 113
Age moyen, an	50,57 (13,26)	48,31 (13,13)
<u>Sexe :</u>		
Homme (%)	121 (56,3)	71 (62,8)
Femme (%)	94 (43,7)	42 (37,2)
<u>Poids :</u>		
IMC, moyenne (EC)	28,97 (5,78)	28,59 (6,25)
Surpoids (18,5 ≤ IMC ≤ 25), n (%)	77 (38,1)	36 (36)
Obésité (IMC > 30), n (%)	74 (36,6)	33 (33)
<u>Phototype (Fitzpatrick), n (%) :</u>		
Type I	6 (3,4)	3 (3,3)
Type II	59 (33,9)	19 (20,7)
Type III	79 (45,4)	45 (48,9)
Type IV	29 (16,7)	16 (17,4)
Type V	1 (0,6)	6 (6,5)
Type VI	0 (0)	3 (3,2)
N (NA)	174 (41)	92 (21)
<u>Histoire de la maladie :</u>		
Age moyen du début, année (EC)	27,91 (15,43)	26,37 (15,47)
Ancienneté moyenne du diagnostic, mois (EC)	273,95 (170,39)	271,90 (164,91)
Antécédent familial de psoriasis, n (%) :		
Oui	88 (43,8)	41 (39)
Non	108 (53,7)	63 (60)
Ne sait pas	5 (2,5)	1 (1)
N (NA)	201 (14)	105 (8)
<u>Evolution actuelle du psoriasis, n (%) :</u>		
Actif et stable depuis plus de 3 mois	24 (16,3)	13 (19,7)
En cours d'aggravation	109 (74,1)	43 (65,2)
En cours d'amélioration	14 (9,5)	10 (15,2)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Blanchi N (NA)	0 (0) 147 (68)	0 (0) 66 (47)

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les principales données socio-démographiques et cliniques à l'instauration du traitement sont présentées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Principales données socio-démographiques et cliniques à l'initiation de KYNTHEUM (brodalumab)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab)	
	N = 72 au 31/12/2019	N = 100 au 31/12/2020
Age moyen, an	49,10 (13,19)	49,56 (12,99)
Sexe :		
Homme (%)	51 (70,8)	70 (70)
Femme (%)	21 (29,2)	30 (30)
Poids :		
IMC, moyenne (EC)	29,28 (6,09)	29,43 (5,89)
Surpoids (18,5 ≤ IMC ≤ 25), n (%)	20 (32,8)	31 (36,9)
Obésité (IMC > 30), n (%)	27 (44,3)	36 (42,9)
Phototype (Fitzpatrick)²¹, n (%) :		
Type I	0 (0)	0 (0)
Type II	17 (29,3)	20 (25,6)
Type III	23 (39,7)	33 (42,3)
Type IV	15 (25,9)	21 (26,9)
Type V	2 (3,4)	3 (3,8)
Type VI	1 (1,7)	1 (1,3)
N (NA)	58 (14)	78 (22)
Histoire de la maladie :		
Age moyen du début, année (EC)	26,83 (14,46)	27,47 (14,78)
Ancienneté moyenne du diagnostic, mois (EC)	265,30 (162,27)	267,64 (155,21)
Antécédent familial de psoriasis, n (%) :		
Oui	27 (39,7)	41 (44,1)
Non	37 (54,4)	47 (50,5)
Ne sait pas	4 (5,9)	5 (5,4)
N (NA)	68 (4)	93 (7)
Evolution actuelle du psoriasis, n (%) :		
Actif et stable depuis plus de 3 mois	15 (30,6)	24 (32,9)
En cours d'aggravation	19 (38,8)	28 (38,4)
En cours d'amélioration	14 (28,6)	20 (27,4)
Blanchi	1 (2,0)	1 (1,4)
N (NA)	49 (23)	73 (27)

EC : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle

NA : non applicable pour les patients n'ayant pas de valeur

²¹ Phototype de Fitzpatrick :

Type I : Peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux / ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil

Type II : Peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs / Bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil

Type III : Peau claire, cheveux blonds ou châtain / A parfois des coups de soleil, bronze progressivement

Type IV : Peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés / Attrape peu de coups de soleil, bronze bien.

Type V : Peau foncée, yeux foncés / A rarement des coups de soleil, bronze facilement.

Type VI : Peau noire/ Peau foncée, n'a jamais de coups de soleil.

13.2.3 Principales caractéristiques de la maladie à l'instauration du traitement d'intérêt

COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les principales données liées à la sévérité de la maladie et le retentissement du psoriasis sur la qualité de vie sont présentées dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Données liées à la sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Forme de psoriasis, * n (%) :		
En plaques	195 (96,1)	106 (97,2)
En gouttes	65 (32)	26 (23,9)
Pustuleux localisé	16 (7,9)	4 (3,7)
Pustuleux généralisé	-	-
Erythrodermie	7 (3,4)	7 (6,4)
Onychopathie	24 (11,8)	8 (7,3)
Données manquantes	-	0
PGA, n (%) :		
N (NA)	123 (92)	72 (41)
0 – blanchi	5 (4,1)	1 (1,4)
1 – minime	5 (4,1)	2 (2,8)
2 – léger	22 (17,9)	20 (27,8)
3 – moyen	53 (43,1)	31 (43,1)
4 – sévère	35 (28,5)	17 (23,6)
5 – très sévère	3 (2,4)	1 (1,4)
PASI chez les patients ayant un psoriasis en plaques :		
Moyenne (EC)	12,79 (9,19)	11,71 (7,30)
Min/max	0,0 / 39,6	0,8 / 35,5
Médiane [IQR]	11,10 [5,57 ; 17,68]	9,7 [6,8 ; 14,8]
Donnée non disponible	67	37
DLQI :		
Moyenne (EC)	9,48 (7,09)	10,83 (8,35)
Min/max	0 / 27	0 / 28
Médiane [IQR]	8,00 [3,00 ; 14,00]	8,00 [5,00 ; 17,00]
Donnée non disponible	123	47
DLQI par classe :		
Aucun impact sur la QV (score de 0 à 1)	10 (10,9)	9 (13,6)
Faible impact (score de 2 à 5)	23 (25,0)	12 (18,2)
Impact modéré (score de 6 à 10)	23 (25,0)	16 (24,2)
Impact important (score de 11 à 20)	26 (28,3)	20 (30,3)
Impact extrêmement important (score de 21 à 30)	10 (10,9)	9 (13,6)
Donnée non disponible	122	47
Localisation des lésions* :		
N	177	98
Tronc	123 (69,5)	66 (67,3)
Membres supérieurs	138 (78)	72 (73,5)
Membres inférieurs	146 (82,5)	83 (84,7)
Paume	29 (16,4)	11 (11,2)
Visage	41 (23,2)	25 (25,5)
Plante	25 (14,1)	8 (8,2)
Aine	24 (13,6)	10 (10,2)
Cuir chevelu	83 (46,9)	42 (42,9)
Aisselles	16 (9)	6 (6,1)
Lésions unguéales	44 (24,9)	17 (17,3)
Pli interfessier et/ou marge anale	34 (19,2)	17 (17,3)
Autres plis	25 (14,1)	6 (6,1)
Régions génitales	7 (4)	1 (1)
Données manquantes	27	11
Vaccination BCG, n (%) :		
N (NA)	150 (65)	73 (40)
Oui	105 (70,0)	54 (74,0)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Non	20 (13,3)	9 (12,3)
Ne sait pas	25 (16,7)	10 (13,7)

* Plusieurs réponses possibles pour un même patient

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les principales données liées à la sévérité de la maladie et le retentissement du psoriasis sur la qualité de vie sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Données liées à la sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72	KYNTHEUM (brodalumab) N = 100
Forme de psoriasis, * n (%) :		
En plaques	68 (95,8)	92 (93,9)
En gouttes	18 (25,4)	25 (25,5)
Pustuleux localisé	6 (8,5)	10 (10,2)
Pustuleux généralisé	1 (1,4)	2 (2)
Erythrodermie	0 (0)	0 (0)
Onychopathie	14 (19,7)	18 (18,4)
Données manquantes	0	0
PGA, n (%) :		
N (NA)	45 (27)	65 (35)
0 – blanchi	1 (2,2)	3 (4,6)
1 – minime	3 (6,7)	4 (6,2)
2 – léger	12 (26,7)	18 (27,7)
3 – moyen	17 (37,8)	27 (41,5)
4 – sévère	10 (22,2)	11 (16,9)
5 – très sévère	2 (4,4)	2 (3,1)
PASI chez les patients ayant un psoriasis en plaques :		
Moyenne (EC)	9,09 (6,49)	8,64 (5,94)
Min/max	0 / 35	0 / 35
Médiane [IQR]	8,20 [4,15 ; 11,40]	7,60 [4,20 ; 11,0]
Donnée non disponible	16	24
DLQI :		
Moyenne (EC)	10,29 (7,82)	8,97 (6,80)
Min/max	0 / 24	0 / 24
Médiane [IQR]	9,0 [5,0 ; 15,0]	7,0 [5,0 ; 14,0]
Donnée non disponible	51	67
DLQI par classe :		
Aucun impact sur la QV (score de 0 à 1)	2 (11,8)	3 (9,1)
Faible impact (score de 2 à 5)	4 (23,5)	10 (30,3)
Impact modéré (score de 6 à 10)	3 (17,6)	9 (27,3)
Impact important (score de 11 à 20)	5 (29,4)	8 (24,2)
Impact extrêmement important (score de 21 à 30)	3 (17,6)	3 (9,1)
Donnée non disponible	55	67
Localisation des lésions* :		
N	62	85
Tronc	37 (59,7)	49 (57,6)
Membres supérieurs	48 (77,4)	62 (72,9)
Membres inférieurs	49 (79,0)	67 (78,8)
Paume	9 (14,5)	12 (14,1)
Visage	12 (19,4)	17 (20)
Plante	10 (16,1)	13 (15,3)
Aine	3 (4,8)	3 (3,5)
Cuir chevelu	21 (33,9)	34 (40)
Aisselles	2 (3,2)	2 (2,4)
Lésions unguéales	9 (14,5)	13 (15,3)
Pli interfessier et/ou marge anale	7 (11,3)	11 (12,9)
Autres plis	2 (3,2)	3 (3,5)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72	KYNTHEUM (brodalumab) N = 100
Régions génitales	3 (4,8)	4 (4,7)
Données manquantes	9	13
<u>Vaccination BCG, n (%) :</u>		
N (NA)	43 (29)	58
Oui	26 (60,5)	37 (63,8)
Non	1 (2,3)	1 (1,7)
Ne sait pas	16 (37,2)	20 (34,5)

*Plusieurs réponses possibles pour un même patient

13.2.4 Antécédents de traitements

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les principales données concernant les antécédents de traitements des groupes sécukinumab et ixekizumab sont présentés dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Antécédents de traitements (cohorte COSENTYX et TALTZ)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
<u>Traitement antérieur par PUVA thérapie ou photothérapie UVB, n (%) :</u>		
Oui, n/N (%)	154/215 (71,6)	79/113 (69,9)
<u>Motif d'arrêt renseigné, n (%) :</u>		
N	78	50
Cure terminée	8 (10,3)	9 (18,8)
Manque d'efficacité	57 (73,1)	38 (76)
Mauvaise tolérance	11 (14,1)	5 (10)
Survenue d'une contre-indication	1 (1,3)	1 (2)
Souhait du patient	-	-
Blanchiment	4 (5,1)	-
Raison non médicale	-	-
<u>Antécédents de traitement systémiques conventionnels, n (%)</u>	157/215 (73)	85/113 (75,2)
<u>Nombre de traitements systémiques conventionnels reçus, n (%) :</u>		
N	215	113
0 traitement	58 (27)	28 (24,8)
1 traitement	132 (61,4)	66 (58,4)
2 traitements	25 (11,6)	19 (16,8)
<u>Traitement par MÉTHOTREXATE :</u>		
Patients traités, n/N (%)	150/215 (69,8)	81/113 (71,7)
<u>Motif d'arrêt, n (%) :</u>		
N	131	69
Cure terminée	2 (1,5)	2 (2,9)
Manque d'efficacité	82 (62,6)	49 (71)
Mauvaise observance	2 (1,5)	-
Mauvaise tolérance	45 (34,4)	18 (26,1)
Survenue d'une contre-indication	9 (6,9)	2 (2,9)
Souhait du patient	6 (4,6)	1 (1,4)
Blanchiment	0 (0)	1 (1,4)
Raison non médicale	5 (3,8)	1 (1,4)
Données manquantes	19	12
<u>Si non, motif de non-recours, n (%) :</u>		
N	16	7
Contre-indication ou non indication	8 (50)	7 (100,0)
Raison non médicale	8 (50)	-
Données manquantes	16	25
<u>Traitement par CICLOSPORINE :</u>		
Patients traités, n/N (%)	32/183 (17,5 %)	23/113 (20,4)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Motif d'arrêt, n (%) :		
N	27	20
Manque d'efficacité	18 (66,7)	14 (70)
Mauvaise tolérance	5 (18,5)	4 (20)
Survenue d'une contre-indication	2 (7,4)	1 (5)
Souhait du patient	1 (3,7)	1 (5)
Blanchiment	2 (7,4)	-
Raison non médicale	2 (7,4)	1 (5)
Mauvaise observance	-	-
Cure terminée	-	-
Données manquantes	5	3
Si non, motif de non-recours, n (%) :		
N	14	7
Contre-indication ou non indication	8 (57,1)	7 (100,0)
Raison non médicale	6 (42,9)	-
Données manquantes	169	83
Antécédents de traitement par MÉDICAMENT BIOLOGIQUE, n (%)	187/215 (87)	94/113 (83,2)
Nombre de médicaments biologiques reçus, n (%) :		
N	215	113
0 médicament biologique	28 (13)	19 (16,8)
1 médicament biologique	77 (35)	33 (29,2)
2 médicaments biologiques	54 (25,1)	18 (15,9)
3 médicaments biologiques ou plus	56 (26)	42 (38,1)

■ KYNTHEUM (brodalumab)

Les principales données concernant les antécédents de traitements du groupe brodalumab sont présentés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Antécédents de traitements (cohorte KYNTHEUM)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72	KYNTHEUM (brodalumab) N = 100
Traitement antérieur par PUVA thérapie ou photothérapie UVB, n (%) :		
Oui, n/N (%)	47/72 (65,3)	65/100 (65)
Motif d'arrêt renseigné, n (%) :		
N	22	32
Cure terminée	2 (9,1)	4 (12,5)
Manque d'efficacité	18 (81,8)	24 (75)
Mauvaise tolérance	2 (9,1)	3 (9,4)
Survenue d'une contre-indication	-	1 (3,1)
Souhait du patient	-	-
Blanchiment	1 (4,5)	1 (3,1)
Raison non médicale	-	-
Antécédents de traitement systémiques conventionnels, n (%)	46/72 (63,9)	64/100 (64)
Nombre de traitements systémiques conventionnels reçus, n (%) :		
N	72	100
0 traitement	26 (36,1)	36 (36)
1 traitement	36 (50,0)	50 (50)
2 traitements	10 (13,9)	14 (14)
Traitement par MÉTHOTREXATE :		
Patients traités, n/N (%)	45/72 (62,5)	62/100 (62)
Motif d'arrêt, n (%) :		
N	40	50
Cure terminée	1 (2,5)	1 (2)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72	KYNTHEUM (brodalumab) N = 100
Manque d'efficacité	21 (52,5)	29 (58)
Mauvaise observance	-	-
Mauvaise tolérance	12 (30,0)	14 (28)
Survenue d'une contre-indication	2 (5,0)	2 (4)
Souhait du patient	3 (7,5)	3 (6)
Blanchiment	-	-
Raison non médicale	1 (2,5)	1 (2)
Données manquantes	5	12
<u>Si non, motif de non-recours, n (%) :</u>		
N	4	7
Contre-indication ou non indication	3 (75,0)	5 (71,4)
Raison non médicale	1 (25,0)	2 (28,6)
Données manquantes	23	31
<u>Traitement par CICLOSPORINE :</u>		
Patients traités, n/N (%)	11/72 (15,3)	16/100
<u>Motif d'arrêt, n (%) :</u>		
N	10	14
Manque d'efficacité	4 (40)	5 (35,7)
Mauvaise tolérance	3 (30)	6 (42,9)
Survenue d'une contre-indication	1 (10)	1 (7,1)
Souhait du patient	1 (10)	1 (7,1)
Blanchiment	-	-
Raison non médicale	1 (10)	1 (7,1)
Mauvaise observance	-	-
Cure terminée	1 (10)	1 (7,1)
Données manquantes	1	2
<u>Si non, motif de non-recours, n (%) :</u>		
N	4	6
Contre-indication ou non indication	3 (75,0)	5 (83,3)
Raison non médicale	1 (25,0)	1 (16,7)
Données manquantes	57	78
<u>Antécédents de traitement par MÉDICAMENT BIOLOGIQUE, n (%)</u>	57/72 (79,2)	83/100 (83)
<u>Nombre de médicaments biologiques reçus, n (%) :</u>		
N	72	100
0 médicament biologique	15 (20,8)	17 (17)
1 médicament biologique	17 (23,6)	21 (21)
2 médicaments biologiques	11 (15,3)	18 (18)
3 médicaments biologiques ou plus	29 (40,3)	44 (44)

13.2.5 Modalités de prescription du médicament biologique à l'instauration du traitement

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les modalités de prescription du sécukinumab et de l'ixekizumab à l'instauration du traitement concernant leur posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Description des modalités de prescription du médicament d'intérêt à l'initiation de COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Posologie initiale du médicament biologique conforme au RCP*, n/N (%)	137/175 (78,3)	66/83 (79,5)
Co-traitement avec du MTX, n/N (%)	9/209 (4,3)	1/109 (0,9)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Co-traitement avec de la ciclosporine, n/N (%)	-	-

* ixekizumab : 80 mg/4 semaines ; sécukinumab : 300 mg/mois.

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les modalités de prescription du brodalumab à l'instauration du traitement concernant leur posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 20. Il convient de noter qu'une vérification des CRF est en cours, des erreurs de saisie concernant la posologie ayant été détectée.

Tableau 20 : Description des modalités de prescription du médicament d'intérêt à l'initiation du KYNTHEUM (brodalumab)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72	KYNTHEUM (brodalumab) N = 100
Posologie initiale du médicament biologique conforme au RCP*, n/N (%)	43/56 (76,8)	59/75 (78,7)
Co-traitement avec du MTX, n/N (%)	3/68 (4,4)	4 (4,5)
Co-traitement avec de la ciclosporine, n/N (%)	-	-

*210 mg par semaine

013.3 Résultats d'efficacité et de qualité de vie sur le suivi des patients jusqu'à 12 mois (KYNTHEUM) ou 36 mois (COSENTYX et TALTZ)

13.3.1 Effectif au cours du suivi

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les effectifs des cohortes de patients traités par COSENTYX (sécukinumab) et par TALTZ (ixekizumab) après 3 ans de suivi sont présentés dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Population évaluable dans le cadre du suivi et motifs d'arrêt de l'étude (COSENTYX et TALTZ)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Population évaluable sur la totalité du suivi (patients ayant débuté le médicament biologique), n (%)	209 (97,2)	109 (96,5)
Population ayant arrêté le suivi , n (%)	1 (0,5)	4 (3,5)
Motifs d'arrêt du suivi, n (%) :		
Manque d'efficacité	0 (0)	0 (0)
Patient perdu de vue	1 (100)	2 (50)
Survenue d'une contre-indication	0 (0)	0 (0)
Souhait du patient	0 (0)	1 (25)
Décès du patient	0 (0)	1 (25)

Au sein de la population évaluable ayant effectivement débuté le traitement par TALTZ (ixekizumab), la cause du décès du patient était un arrêt cardiaque.

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les effectifs de la cohorte des patients traités par KYNTHEUM (brodalumab) après 1 an de suivi de sont présentés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Population évaluable dans le cadre du suivi et motifs d'arrêt de l'étude (KYNTHEUM)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Population évaluable sur la totalité du suivi (patients ayant débuté le médicament biologique), n (%)	68 (94,4)
Population ayant arrêté le suivi , n (%)	23 (34)
Motifs d'arrêt du suivi, n (%) :	
Manque d'efficacité	15
Patient perdu de vue	0 (0)
Survenue d'une contre-indication	2 (10,5)
Souhait du patient	2 (10,5)
Blanchiment	0 (0)
Raison non médicale	0 (0)
Mauvaise tolérance	1 (5,3)

13.3.2 Description des modalités de prescription du médicament biologique au cours du suivi

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les modalités de prescription au cours du suivi du sécukinumab et de l'ixekizumab concernant leur posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Description des modalités de prescription du médicament biologique au cours du suivi (sécukinumab et ixekizumab)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Posologie conforme au RCP*, n/N (%) :		
6 mois	139/159 (87,4)	64/77 (83,1)
12 mois	101/117 (86,3)	52/64 (81,2)
24 mois	62/72 (86,1)	41/46 (89,1)
36 mois	39/43 (90,7)	27/30 (90)
Posologie < dose recommandée (ou dose minimale recommandée), n/N (%) :		
6 mois	2/159 (1,3)	0/77 (0)
12 mois	4/117 (3,4)	0/64 (0)
24 mois	2/72 (2,8)	2/46 (4,3)
36 mois	2/43 (4,7)	2/30 (6,7)
Posologie > dose recommandée (ou dose maximale recommandée), n/N (%) :		
6 mois	18/159 (11,3)	13/77 (16,9)
12 mois	12/117 (10,3)	12/64 (18,8)
24 mois	8/72 (11,1)	3/46 (6,5)
36 mois	2/43 (4,7)	1/30 (3,3)
Co-traitement par méthotrexate, n/N (%) :		
6 mois	10/215 (4,7)	3/113 (2,7)
12 mois	5/215 (2,3)	1/113 (0,9)
24 mois	4/215 (1,9)	1/133 (0,9)
36 mois	1/215 (0,5)	0/133 (0)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
<u>Co-traitement par ciclosporine, n/N (%) :</u>		
6 mois	0/215 (0)	0/113 (0)
12 mois	1/215 (0,5)	0/113 (0)
24 mois	0/215 (0)	0/113 (0)
36 mois	0/215 (0)	0/113 (0)

* ixekizumab : 80 mg/4semaine ; sécukinumab : 300 mg/mois.

Il est à noter une augmentation de la posologie du sécukinumab au cours du temps ; à contrario on n'observe pas d'augmentation de la posologie de l'ixekizumab au cours du temps. Par ailleurs, le co-traitement par méthotrexate utilisé avec le sécukinumab est relativement stable au cours du temps à l'inverse son utilisation diminue avec l'ixekizumab.

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les modalités de prescription au cours du suivi du brodalumab concernant sa posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 24.

Tableau 24 : Description des modalités de prescription du brodalumab au cours du suivi

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
<u>Posologie conforme au RCP*, n/N (%) :</u>	
6 mois	42/48 (87,5)
12 mois	29/31 (93,5)
<u>Posologie < dose recommandée (ou dose minimale recommandée), n/N (%) :</u>	
6 mois	0/48 (0)
12 mois	0/31 (0)
<u>Posologie > dose recommandée (ou dose maximale recommandée), n/N (%) :</u>	
6 mois	6/48 (12,5)
12 mois	2/31 (6,5)
<u>Co-traitement par méthotrexate, n/N (%) :</u>	
6 mois	2/72 (2,8)
12 mois	2/72 (2,8)
<u>Co-traitement par ciclosporine, n/N (%) :</u>	
6 mois	0/72 (0)
12 mois	0/72 (0)

*brodalumab : 210 mg/2 semaines

13.3.3 Maintien du traitement au cours du suivi

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les résultats concernant le maintien du traitement au cours du suivi sont présentés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Maintien du sécukinumab et ixekizumab au cours du suivi précisant les motifs d'arrêt (12 mois)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
<u>Type d'arrêt du médicament biologique, n (%) :</u>		
N	114	47
Arrêt sans reprise à 180 j	19 (16,7)	9 (19,1)
Substitution par un autre médicament biologique	95 (83,3)	38 (80,9)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Motif d'arrêt renseigné, n (%) :		
N	95	39
Manque d'efficacité	68 (71,6)	22 (56,4)
Mauvaise tolérance	1 (1,1)	0 (0)
Contre-indication	10 (10,5)	6 (15,4)
Souhait du patient	12 (12,6)	9 (23,1)
Blanchiment	11 (11,6)	3 (7,7)
Raison non médicale	1 (1,1)	1 (2,6)
Données manquantes	19	8
Statut des patients à 36 mois, n (%) :		
Arrêt du traitement	114/209 (55)	47/109 (43)
Toujours exposé au traitement	44 (21)	32/109 (29)
Pas d'information	51 (24)	30/109 (28)
Durée du traitement, mois :		
Moyenne (EC)	18,80 (12,32)	20,35 (13,33)
Min/Max	0,0 / 36,0	0,0/36,0
Médiane	17,5	19,3
Durée du traitement avant arrêt *, mois :		
Moyenne (EC)	13,94 (9,32)	11,26 (8,88)
Min/Max	0,1 / 35,5	0,0 / 35,8
Médiane	12,35	8,00

* Arrêt pour cause de substitution ou autre cause

** L'analyse a été réalisée pour l'ensemble de la population évaluable pour le suivi à 36 mois et ayant obtenu une première réponse favorable dans la fenêtre six mois après instauration du médicament biologique.

*** Plusieurs réponses possibles pour un même patient.

► **KYNTHEUM (brodalumab)**

Les résultats concernant le maintien du brodalumab au cours du suivi sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 26 : Maintien du brodalumab au cours du suivi précisant les motifs d'arrêt du traitement (12 mois)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Type d'arrêt du médicament biologique, n (%) :	
N	23
Arrêt sans reprise à 180 j	2 (8,7)
Substitution par un autre médicament biologique	21 (91,3)
Motif d'arrêt renseigné, n (%) :	
N	19
Manque d'efficacité	15 (78,9)
Mauvaise tolérance	1 (5,3)
Contre-indication	2 (10,5)
Souhait du patient	2 (10,5)
Blanchiment	0 (0)
Raison non médicale	0 (0)
Données manquantes	4
Statut des patients à 12 mois, n (%) :	
Arrêt du traitement	23/68 (34)
Toujours exposé au traitement	33/68 (49)
Pas d'information	12/68 (17)
Durée du traitement, mois :	
Moyenne (EC)	8,99 (3,80)
Min/Max	0,6 / 12,0
Médiane	12,0
Durée du traitement avant arrêt *, mois :	
Moyenne (EC)	5,82 (3,48)
Min/Max	0,6 / 12,0
Médiane	4,90

13.3.4 Résultats sur les scores de sévérité

► Score PASI (0 à 72)

► COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Le tableau ci-dessous rapporte le PASI à l'instauration, 6, 12, 24 et 36 mois chez les patients encore sous traitement par sécukinumab et ixekizumab à 36 mois (40/215 et 30/113 patients respectivement) et qui ont eu au moins un score au cours du suivi.

Tableau 27 : Evolution du score PASI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous sécukinumab ou ixekizumab à 36 mois chez les patients ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Score PASI moyen (EC) :		
N	40	30
0 mois	11,28 (8,68)	12,07 (7,87)
6 mois	3,53 (8,24)	0,63 (0,85)
12 mois	1,87 (4,03)	3,74 (11,32)
24 mois	1,63 (2,47)	0,42 (1,03)
36 mois	2,17 (3,54)	1,36 (3,32)

L'analyse suivante porte sur le score PASI au cours du suivi chez les patients ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 28).

Tableau 28 : Résultats sur le score PASI au cours du suivi chez les patients encore sous sécukinumab ou ixekizumab à 36 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée

Score PASI	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
à 6 mois :		
N	21	15
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	8,40 (6,36)	9,79 (4,80)
PASI 75, n (%)	18 (90)	14 (93,3)
PASI 90, n (%)	14 (70)	9 (60)
à 12 mois :		
N	22	10
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,21 (8,26)	7,70 (11,12)
PASI 75, n (%)	16 (80)	9 (90)
PASI 90, n (%)	13 (65)	7 (70)
à 24 mois :		
N	20	19
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	10,28 (8,37)	13,07 (7,81)
PASI 75, n (%)	15 (78,9)	18 (94,7)
PASI 90, n (%)	10 (52,6)	16 (84,2)
à 36 mois :		
N	19	8
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,43 (9,41)	7,67 (5,34)
PASI 75, n (%)	14 (77,8)	7 (87,5)
PASI 90, n (%)	8 (44,4)	4 (50)

► KYNTHEUM (brodalumab)

Le tableau suivant rapporte le score PASI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 12 mois et qui ont eu au moins un score au cours du suivi (Tableau 29).

Tableau 29 : Evolution du score PASI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous brodalumab à 12 mois chez les patients ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
<u>Score PASI moyen (EC) :</u>	
N	30
0 mois	10,10 (6,91)
6 mois	1,11 (2,10)
12 mois	1,62 (3,29)

L'analyse suivante porte sur le score PASI au cours du suivi chez les patients ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 30).

Tableau 30 : Résultats sur le score PASI au cours du suivi chez les patients encore sous brodalumab à 12 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée

Score PASI	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
<u>à 6 mois :</u>	
N	16
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,88 (8,18)
PASI 75, n (%)	13 (81,2)
PASI 90, n (%)	11 (68,8)
<u>à 12 mois :</u>	
N	13
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,13 (8,47)
PASI 75, n (%)	11 (84,6)
PASI 90, n (%)	10 (76,9)

► Score PGA

➤ COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Le tableau suivant rapporte le score PGA moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement par sécukinumab et ixekizumab à 12 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 31).

Tableau 31 : Evolution du score PGA moyen au cours du suivi chez les patients encore sous sécukinumab ou ixekizumab à 36 mois ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
<u>Score PGA moyen :</u>		
N	43	32
0 mois	2,71	2,65
6 mois	0,55	0,58
36 mois	0,80	0,71

L'analyse suivante porte sur le score PGA au cours du suivi chez les patients ayant un score PGA à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 32).

Tableau 32 : Résultats sur le score PGA au cours du suivi chez les patients ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée

Variation du score PGA entre la valeur initiale et celle observée à chaque visite :	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
à 6 mois :		
N	19	13
Variation vs l'inclusion, médiane (IQR)	3,0 [1,5 ;3,0]	2 [2 ;3]
PGA = 0 ou 1, n (%)	15 (88,2)	11/12 (91,7)*
PGA = 0, n (%)	12 (63,2)	6/13 (46,2)**
à 12 mois :		
N	20	9
Variation vs l'inclusion, médiane (IQR)	2 [1 ;3]	2 [2 ;3]
PGA = 0 ou 1, n (%)	15 (88,2)	9 (100)
PGA = 0, n (%)	11 (57,9)	5 (55,6)
à 24 mois :		
N	20	17
Variation vs l'inclusion, médiane (IQR)	2,00 [1,75 ;3,00]	3 [1 ;3]
PGA = 0 ou 1, n (%)	16 (88,9)	13 (86,7) *
PGA = 0, n (%)	11 (55)	13 (81,2) **
à 36 mois :		
N	20	8
Variation vs l'inclusion, médiane (IQR)	2 [1 ;3]	1,5 [0,0 ;3,0]
PGA = 0 ou 1, n (%)	12 (70,6)	5 (62,5)
PGA = 0, n (%)	8 (42,1)	4 (50)

* Seuls les patients avec un PGA > 0 ou 1 à l'instauration sont pris en compte.

** Seuls les patients avec un PGA > 0 à l'instauration sont pris en compte.

➤ KYNTHEUM (brodalumab)

Le tableau suivant rapporte le score PGA moyen au cours du suivi chez les patients encore sous brodalumab à 12 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 33).

Tableau 33 : Evolution du score PGA moyen au cours du suivi chez les patients encore sous brodalumab à 12 mois ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Score PGA moyen :	
N	30
0 mois	2,86
6 mois	0,68
12 mois	0,73

L'analyse suivante porte sur le score PGA au cours du suivi chez les patients ayant un score PGA à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 34).

Tableau 34 : Résultats sur le score PGA au cours du suivi chez les patients ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée

Variation du score PGA entre la valeur initiale et celle observée à chaque visite :	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
à 6 mois :	
N	14
Variation vs l'inclusion, médiane (IQR)	2 [1,25 ; 3,00]
PGA = 0 ou 1, n (%)	11 (84,6)
PGA = 0, n (%)	7 (50)

Variation du score PGA entre la valeur initiale et celle observée à chaque visite :	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
à 12 mois :	
N	11
Variation vs l'inclusion, médiane (IQR)	2 [1,0 ; 3,0]
PGA = 0 ou 1, n (%)	6 (60)
PGA = 0, n (%)	6 (54,5)

* Seuls les patients avec un PGA > 0 ou 1 à l'instauration sont pris en compte.

** Seuls les patients avec un PGA > 0 à l'instauration sont pris en compte.

13.3.5 Résultats sur la qualité de vie

► Score DLQI

➤ COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Le tableau suivant rapporte le score DLQI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 35).

Tableau 35 : Evolution du score DLQI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous sécukinumab ou ixekizumab à 36 mois ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Score DLQI moyen (EC) :		
N	42	30
0 mois	6,68 (6,36)	9,95 (7,96)
6 mois	1,47 (3,26)	3,38 (7,63)
12 mois	0,82 (1,33)	0,33 (0,58)
24 mois	1,05 (1,54)	0,24 (0,56)
36 mois	1,10 (1,60)	0,17 (0,71)

L'analyse suivante porte sur le score DLQI au cours du suivi chez les patients ayant un score PGA à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 36).

Tableau 36 : Résultats sur le score DLQI au cours du suivi chez les patients encore sous sécukinumab ou ixekizumab à 36 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée

Score DLQI	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
à 6 mois :		
N	10	10
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	6,00 (6,22)	7,7 (9,9)
DLQI = 0	7 (77,8)	6 (60)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	6 (60)	7 (70)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	5 (50)	6 (60)
à 12 mois :		
N	10	2
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	6,5 (7,6)	4,50 (6,36)
DLQI = 0	6 (60)	1 (50)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	5 (50)	1 (50)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	5 (50)	1 (50)
à 24 mois :		
N	11	13
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	5,18 (5,29)	9,23 (7,93)
DLQI = 0	2 (20)	10 (83,3)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	7 (63,6)	11 (84,6)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	5 (45,5)	10 (76,9)

Score DLQI	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
à 36 mois :		
N	15	12
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	7,0 (7,7)	9,83 (7,90)
DLQI = 0	6 (42,9)	11 (100)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	10 (66,7)	10 (83,3)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	7 (46,7)	9 (75)

➤ **KYNTHEUM (brodalumab)**

Le tableau suivant rapporte le score DLQI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 12 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 37).

Tableau 37 : Evolution du score DLQI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous brodalumab à 12 mois ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Score DLQI moyen (EC) :	
N	20
0 mois	7,00 (7,75)
6 mois	1,12 (1,89)
12 mois	1,86 (3,06)

Il ne peut être tenu compte de l'analyse sur le score DLQI au cours du suivi chez les patients ayant un score PGA à l'inclusion et à la visite concernée dans la mesure où le score DLQI à l'inclusion n'est disponible que pour un patient.

■ **Questionnaire patient**

➤ **COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)**

L'analyse suivante porte sur les patients toujours en cours de traitement à 36 mois après son instauration (Tableau 38).

Tableau 38 : Résultats sur le questionnaire patient au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 12 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée (sécukinumab et ixekizumab)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
A 6 mois		
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :		
Mieux, n/N (%)	15/22 (68,2)	10/14 (71,4)
Pas de changement, n/N (%)	7/22 (31,8)	2/14 (14,3)
Moins bien, n/N (%)	0/22 (0)	2/14 (14,3)
Importance de l'amélioration, n/N (%) :		
Très importante	13/14 (92,9)	9/10 (90)
Modérément importante	1/14 (7,1)	1/10 (10)
Légèrement importante	0/14 (0)	0/0 (0)
Pas du tout importante	0/14 (0)	0/10 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :		
Acceptable, n/N (%)	21/22 (95,5)	11/14 (78,6)
Non acceptable, n/N (%)	1/22 (4,5)	3/14 (21,4)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :		
Satisfaisant, n (%)	20/22 (90,9)	12/14 (85,7)
Non satisfaisant, n (%)	2/22 (9,1)	2/14 (14,3)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :		
Oui	21/22 (95,5)	14/14 (100)
Non	1/22 (4,5)	0/14 (100)
A 12 mois		
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :		
Mieux, n/N (%)	10/25 (40)	3/6 (50)
Pas de changement, n/N (%)	13/25 (52)	3/6 (50)
Moins bien, n/N (%)	2/25 (8)	0/6 (0)
Si mieux, importance de l'amélioration, n/N (%) :		
Très importante	7/10 (70)	3/3 (100)
Modérément importante	1/10 (10)	0/3 (0)
Légèrement importante	2/10 (20)	0/3 (0)
Pas du tout importante	0/3 (0)	0/3 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :		
Acceptable, n/N (%)	23/25 (92)	6/6 (100)
Non acceptable, n/N (%)	2/25 (8)	0/6 (0)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :		
Satisfaisant, n (%)	24/25 (96)	6/6 (100)
Non satisfaisant, n (%)	1/25 (4)	0/2 (0)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :		
Oui	21/25 (84)	5/6 (83,3)
Non	4/25 (16)	1/6 (16,7)
A 24 mois		
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :		
Mieux, n/N (%)	5/20 (45)	9/20 (45)
Pas de changement, n/N (%)	11/20 (55)	11/20 (55)
Moins bien, n/N (%)	0/20 (0)	0/20 (0)
Si mieux, importance de l'amélioration, n/N (%) :		
Très importante	4/5 (80)	8/9 (88,9)
Modérément importante	1/5 (20)	1/9 (11,1)
Légèrement importante	0 (0)	0 (0)
Pas du tout importante	0 (0)	0 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :		
Acceptable, n/N (%)	18/19 (94,7)	20/20 (100)
Non acceptable, n/N (%)	1/19 (5,3)	0/20 (0)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :		
Satisfaisant, n (%)	19/21 (90,5)	19/20 (95)
Non satisfaisant, n (%)	2/21 (9,5)	1/20 (5)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :		
Oui	17/21 (81)	18/20 (90)
Non	4/21 (19)	2/20 (10)
A 36 mois		
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :		
Mieux, n/N (%)	4/31 (12,9)	5/19 (26,3)

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Pas de changement, n/N (%) Moins bien, n/N (%)	24/31 (77,4) 3/31 (9,7)	14/19 (73,7) 0/19 (0)
Si mieux, importance de l'amélioration, n/N (%) :		
Très importante	1/4 (25)	3/5 (60)
Modérément importante	2/4 (50)	1/5 (20)
Légèrement importante	1/4 (25)	1/5 (20)
Pas du tout importante	0 (0)	0/5 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :		
Acceptable, n/N (%)	28/31 (90,3)	19/19 (100)
Non acceptable, n/N (%)	3/31 (9,7)	0/19 (0)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :		
Satisfaisant, n (%)	28/31 (90,3)	18/19 (94,7)
Non satisfaisant, n (%)	3/31 (9,7)	1/19 (5,3)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :		
Oui	25/31 (80,6)	15/19 (78,9)
Non	6/31 (19,4)	4/19 (21,1)

➤ **KYNTHEUM (brodalumab)**

L'analyse suivante porte sur les patients toujours en cours de traitement à 12 mois après son instauration (Tableau 39).

Tableau 39 : Résultats sur le questionnaire patient au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 6 et 12 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée (brodalumab)

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
à 6 mois	
Patients encore sous traitement à 12 mois	11
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :	
Mieux, n/N (%)	8/11 (72,7)
Pas de changement, n/N (%)	2/11 (18,2)
Moins bien, n/N (%)	1/11 (9,1)
Importance de l'amélioration, n/N (%) :	
Très importante	6/8 (75,0)
Modérément importante	1/8 (12,5)
Légèrement importante	1/8 (12,5)
Pas du tout importante	0/8 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :	
Acceptable, n/N (%)	9/11 (81,8)
Non acceptable, n/N (%)	2/11 (18,2)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :	
Satisfaisant, n (%)	10/11 (90,9)
Non satisfaisant, n (%)	1/11 (9,1)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :	
Oui	9/11 (81,8)
Non	2/11 (18,2)
à 12 mois	

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Patients encore sous traitement à 36 mois	14
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti : Mieux, n/N (%) Pas de changement, n/N (%) Moins bien, n/N (%)	8/14 (57,1) 4/14 (28,6) 2/14 (14,3)
Si mieux, importance de l'amélioration, n/N (%) : Très importante Modérément importante Légèrement importante Pas du tout importante	3/6 (50,0) 1/6 (16,7) 1/6 (16,7) 1/6 (16,7)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h : Acceptable, n/N (%) Non acceptable, n/N (%)	11/14 (78,6) 3/14 (21,4)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est : Satisfaisant, n (%) Non satisfaisant, n (%)	11/14 (78,6) 3/14 (21,4)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) : Oui Non	13/13 (100) 0/13 (0)

013.4 Résultats de tolérance

13.4.1 Résumé des données de tolérance

COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab)

Les principaux résultats de tolérance au cours des 36 mois de suivi sont présentés dans le Tableau 40 ci-après.

Tableau 40 : Principaux résultats de tolérance au cours des 36 mois de suivi

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113
Patients ayant eu ≥ 1 EI, n (%)	67 (32,1)	37 (33,9)
Patients ayant eu ≥ 1 EI suspecté lié au traitement, n (%)	52 (24,9)	23 (21,1)
Patients ayant eu ≥ 1 EI grave (EIG), n (%)	26 (12,4)	19 (17,4)
Patients ayant eu ≥ 1 EIG suspecté lié au traitement, n (%)	10 (4,8)	5 (4,6)
<u>Principales classes SOC** concernées :</u>	▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (14,4 %) ▪ Infections et infestations (8,6 %) ▪ Actes médicaux et chirurgicaux (5,7 %)	▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (17,4 %) ▪ Infections et infestations (9,2 %) ▪ Actes médicaux et chirurgicaux (7,3 %)

* EI : événement indésirable

** SOC : classe système-organe

■ KYNTHEUM (brodalumab)

Les principaux résultats de tolérance au cours des 12 mois de suivi sont présentés dans le Tableau 41 ci-après.

Tableau 41 : Principaux résultats de tolérance au cours des 12 mois de suivi

Critères	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Patients évaluable	68
Patients ayant eu ≥ 1 EI, n (%)	9 (13,2)
Patients ayant eu ≥ 1 EI suspecté lié au traitement, n (%)	7 (10,3)
Patients ayant eu ≥ 1 EI grave (EIG), n (%)	5 (7,4)
Patients ayant eu ≥ 1 EIG suspecté lié au traitement, n (%)	3 (4,4)
<u>Principales classes SOC** concernées :</u>	▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (4,4 %) ▪ Infections et infestations (4,4 %) ▪ Affections du système nerveux (2,9 %)

* EI : événement indésirable

** SOC : classe système-organe

13.4.2 Détail des EI

■ COSENTYX (sécukinumab)

Les principales classes d'organes concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement par sécukinumab, sont présentées dans le Tableau 42.

Tableau 42 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par COSENTYX (sécukinumab)

Principales classes d'organes concernées	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
EI graves et non graves		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30 (14,4)	28 (13,4)
Infections	18 (8,6)	14 (6,7)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	12 (5,7)	8 (3,8)
EI graves		
Actes médicaux et chirurgicaux	9 (4,3)	2 (1,0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7 (3,3)	4 (1,9)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	6 (2,9)	2 (1,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5 (2,4)	2 (1,0)
Infections	4 (1,9)	1 (0,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3 (1,4)	2 (1,0)

Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : cancer du sein in situ (n = 1) ; carcinome hépatocellulaire (n = 1)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit (n = 1), sueurs nocturnes (n = 1) ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : gêne thoracique (n = 1) ; fièvre (n = 1)
- Infections : bronchite (n = 1) ; pneumonie (n = 1)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : asthme (n = 2), dyspnée (n = 2), toux (n = 3), pneumopathie interstitielle diffuse (n = 1).

► TALTZ (ixekizumab)

Les principales classes SOC concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement par ixekizumab, sont présentées dans le Tableau 43.

Tableau 43 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par TALTZ (ixekizumab)

Principales SOC concernées	TALTZ (ixekizumab) N = 113	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
EI graves et non graves		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19 (17,4)	13 (11,9)
Infections	10 (9,2)	7 (6,4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	8 (7,3)	7 (6,4)
Affections gastro-intestinales	7 (6,4)	3 (2,8)
Affections du système nerveux	3 (2,8)	1 (0,9)
EI graves		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7 (6,4)	1 (0,9)
Affections gastro-intestinales	5 (4,6)	1 (0,9)
Troubles du métabolisme et nutrition	5 (4,6)	1 (0,9)
Affections du métabolisme et de la nutrition	5 (4,6)	1 (0,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4 (3,7)	1 (0,9)
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	1 (0,9)	1 (0,9)

Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : psoriasis pustuleux (n = 1)
- Affections gastro-intestinales : hémorragie rectale (n = 1), hémorroïdes (n = 1), Maladie de Crohn (n = 1)

► KYNTHEUM (brodalumab)

Les principales classes SOC concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement par brodalumab, sont présentées dans le Tableau 44.

Tableau 44 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par KYNTHEUM (brodalumab)

Principales SOC concernées	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72 Patients évaluable : n = 68	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
EI graves et non graves		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3 (4,4)	3 (4,4)
Infections	3 (4,4)	3 (4,4)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	3 (4,4)	3 (4,4)
Affections du système nerveux	2 (2,9)	1 (1,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1 (1,5)	1 (1,5)
EI graves		
Affections du système nerveux	2 (2,9)	1 (1,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2 (2,9)	2 (2,9)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	2 (2,9)	1 (1,5)
Investigations	2 (2,9)	2 (2,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1 (1,5)	1 (1,5)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (1,5)	1 (1,5)

Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :

- Actes médicaux et chirurgicaux : Antibiothérapie (n =1), Fixation interne de fracture (n =1), Réanimation (n =1), Ténatomie (n =1) et ventilation artificielle (n =1).
- Affections du rein et des voies urinaires : Impériosité mictionnelle (n =1), Trouble mictionnel (n =1).
- Affections du système nerveux : Névralgie (n =1), Paraparésie (n =1).
- Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie microcytaire (n =1), Hyperleucocytose (n =1).
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Opacité pulmonaire (n =1), pneumopathie d'inhalation (n =1) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (n =1).
- Infections et infestations : Colite à *Clostridium difficile* (n =1), Infection à *Escherichia* (n =1), Infection des voies urinaires (n =1), infection staphylococcique (n =1), sepsis (n =1).
- Investigations : Angiocardiogramme (n =1), pression artérielle diminuée (n =1), protéine C-réactive augmentée (n =1), radiographie du thorax (n =1), scanographie abdominale normale (n =1).
- Lésions, intoxications et complications d'interventions : Chute (n =1), fracture du fémur (n =1), lésion d'un tendon (n =1).
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleur thoracique (n =1), hyperpyrexie (n =1), inflammation (n =1).

A noter qu'un patient peut apparaître dans plusieurs lignes à la fois.

13.4.3 Fréquence des rebonds

Dans la population évaluable pour le suivi, les patients avec au moins un des deux critères suivants étaient considérés comme ayant un rebond :

- Arrêt du médicament biologique et au cours des 2 mois suivant l'interruption du traitement :
 - un score PASI $\geq$ 150 % par rapport au score à la visite d'inclusion ;
 - ou une forme de psoriasis modifiée (forme que le patient n'avait pas à la visite précédente) : pustuleux généralisé ou érythrodermie).
- Un EI ou EIG « effet rebond » ou « rebond de psoriasis » (PTs MedDRA).

Le Tableau 45 présente la fréquence des rebonds ainsi définis dans la population des patients chez lesquels un traitement a été instauré.

Tableau 45 : Fréquence des rebonds

Critères	COSENTYX (sécukinumab) N = 215	TALTZ (ixekizumab) N = 113	KYNTHEUM (brodalumab) N = 72
Pas de rebond	209 (100)	109 (100)	68 (100)
Rebond :			
▪ Augmentation du score PASI $\geq$ 150 %	-	-	-
▪ EI ou EIG « effet rebond » ou « rebond de psoriasis »	-	-	-
Total	209 (100)	109 (100)	68 (100)