

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
4 avril 2018*****ixékizumab*****TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo prérempli**

Boîte de 1 (CIP : 34009 300 607 5 9)

Boîte de 2 (CIP : 34009 300 607 6 6)

TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 300 607 9 7)

Boîte de 2 (CIP : 34009 300 608 0 3)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	L04AC13 (immunosuppresseur inhibiteur de l'interleukine 17 A)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs¹)»

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée¹ Disease-modifying antirheumatic drug

SMR	Modéré
ASMR	<p>En l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.</p> <p>La stratégie thérapeutique de prise en charge du rhumatisme psoriasique comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.</p>
ISP	TALTZ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA) et le sécukinumab (anti-IL 17 A, COSENTYX), la place de l'ixékizumab (anti-IL 17 A, TALTZ) par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques en l'absence de données comparatives.
Recommandations	<p>La Commission réitère sa recommandation de donner à TALTZ le statut de médicament d'exception.</p> <p>Sur la base du programme de développement fourni (cf. rubrique programme d'études), la Commission souhaite être destinataire des résultats des études planifiées ou en cours et notamment de l'étude comparative versus adalimumab.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	25/04/2016 (procédure centralisée) : psoriasis Rectificatif d'AMM du 18 janvier 2018 : rhumatisme psoriasique Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseur L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur des interleukines L04AC13 ixékizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités TALTZ 80 mg dans une nouvelle indication : le rhumatisme psoriasique. TALTZ a déjà été évalué par la Commission dans le psoriasis le 5 octobre 2016 (SMR important, ASMR V par rapport à COSENTYX).

Le principe actif de TALTZ 80 mg, l'ixékizumab, est un inhibiteur de l'IL-17 A, il s'agit du 2^{ème} représentant de cette classe après le sécukinumab (COSENTYX). Le développement de TALTZ a été concomittant à celui de COSENTYX dans le rhumatisme psoriasique (RP).

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Rhumatisme psoriasique

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

Psoriasis

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

04 POSOLOGIE

« -Patients atteints de rhumatisme psoriasique : La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) **toutes les 4 semaines.**

-Patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant : La posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques : 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de **80 mg (une injection) toutes les 4 semaines.** »

05 BESOIN MEDICAL

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

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

On distingue :

- cinq anti-TNF, l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab,
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17- A, le sécukinumab et désormais, l'ixékizumab (objet du présent avis), qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).

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

En conclusion, le besoin médical dans le traitement du RP est actuellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TALTZ sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir selon son champ d'indication défini par l'AMM : « les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond ». Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX.

Spécialité DCI Laboratoire	Classe pharmacothérapeutique identique	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
Anti-TNF					
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	29/10/2003	Important	ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.
BENEPALI (étanercept) <i>Biogen</i>	Non		02/03/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire , BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL (ASMR V).
ERELZI (étanercept) <i>Sandoz</i>	Non		19/07/2017	Important	En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Non	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/ 2005	Important	« HUMIRA partage l' ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ».
REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i>	Non	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ;	26/04/2006	Important	« En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de

		- ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué.			comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. »
INFLECTRA (infliximab) <i>Pfizer PFE France</i>	Non	Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V).
REMSIMA (infliximab) <i>Biogaran</i>	Non		21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE (ASMR V).
FLIXABI (infliximab) <i>Biogen</i>	Non		29/06/2016	Important	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.
SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i>	Non	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	« La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de RP. »
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma SA</i>	Non	CIMZIA, en association au MTX (MTX), est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	04/11/2015	Important	« La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). »
Inhibiteur d'interleukines					
STELARA (ustékinumab) anti-IL 12 et 23 <i>Janssen-Cilag</i>	Non	STELARA, <u>seul ou en association avec le MTX</u> (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014	Modéré	Compte tenu : - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP

					actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.
COSENTYX (sécukinumab) anti-IL-17 Novartis Pharma	Oui	COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD**) antérieurs a été inadéquate	22/06/2016	Modéré	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond), - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et, - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismaux (DMARD) a été inadéquate.</p>
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4					
OTEZLA (aprémilast) Celgene	Non	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismaux (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015	Insuffisant en monothérapie <u>faible</u> en association avec un DMARD lorsqu'un médicament biologique n'est pas envisagé	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieur.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'évaluation en vue de la prise en charge de TALTZ dans le rhumatisme psoriasique est en cours en Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique et Espagne.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 2 études cliniques d'efficacité et de tolérance de phase III randomisée en double aveugle :

- SPIRIT-P1^{2,3} versus placebo et adalimumab, chez des patients naïfs de traitements biologiques (bDMARD).
- SPIRIT-P2⁴ versus placebo, chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF.

Selon les informations fournies par le laboratoire, la décision d'ajouter l'adalimumab en tant que bras actif de référence dans l'étude SPIRIT-P1 a fait suite :

- aux échanges avec les agences réglementaires européennes sur le protocole de l'étude ;
- à l'absence de données de phase II avec l'ixékizumab dans le rhumatisme psoriasique ;
- à l'absence de données de phase III publiées avec d'autres anti IL-17 dans le rhumatisme psoriasique au moment de la validation du protocole.

Il convient toutefois de noter que le groupe adalimumab n'a pas été inclus dans la méthode d'ajustement pour la gestion des tests multiples et qu'aucune comparaison entre l'adalimumab et l'ixékizumab n'était prévue au protocole de l'étude.

Ces études ont évalué deux schémas posologiques de l'ixékizumab, 80 mg/2 semaines et 80 mg/4 semaines. Seul le schéma posologique d'entretien toutes les 4 semaines est validé par l'AMM.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni uniquement les résultats de tolérance d'une troisième étude de phase III actuellement en cours (SPIRIT-P3). L'objectif principal de cette étude, menée en ouvert pendant 36 semaines puis en double-aveugle de la randomisation à la semaine 104 est de comparer l'ixékizumab à la posologie de 80 mg/2 semaines (donc non conforme à l'AMM qui recommande 80 mg/4 semaines) au placebo en termes de maintien de la réponse thérapeutique chez des patients atteints de RP ayant eu une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et naïfs de bDMARD.

² Mease PJ et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (1):79-87.

³ Van der Heijde D et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol* 2018; 45 (3): 367-77.

⁴ Nash P et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317-27.

08.1 Efficacité

Référence	Etude SPIRIT-P1 Naïfs de bDMARD	Etude SPIRIT-P2 Echec d'au moins un anti-TNF
Objectif principal	Démontrer la supériorité de l'ixékizumab aux posologies de 80 mg toutes les deux semaines (Q2W) ou 80 mg toutes les quatre semaines (Q4W), par rapport à un placebo, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif	
Méthode	Etudes de Phase III de supériorité, multicentrique, randomisées, en double aveugle, comparatives <i>versus</i> placebo pendant 24 semaines suivie d'une extension ouverte (durée totale de chaque étude 3 ans).	
Durée phase double-aveugle	09 janvier 2013 au 03 décembre 2014	3 mars 2015 au 9 septembre 2016
Durée totale	3ans (en cours)	3 ans (en cours)
Effectif	417	363
Critères d'inclusion	-Age ≥ 18 ans, -RP répondant aux critères CASPAR, et diagnostic établi au moins 6 mois avant l'inclusion, -RP actif défini par un NAD ≥ 3/68 et un NAG ≥ 3/66 aux visites de sélection et d'inclusion, -Présence d'au moins 1 érosion articulaire au niveau de la main ou du pied, documentées à partir d'un examen radiographique (lecture centralisée) ou présence d'une CRP > 6 mg/L, -Présence de psoriasis en plaques actif ou antécédents de psoriasis en plaques.	-Age ≥ 18 ans, -RP répondant aux critères CASPAR, et diagnostic établi au moins 6 mois avant l'inclusion, -RP actif défini par un NAD ≥ 3/68 et un NAG ≥ 3/66 aux visites de sélection et d'inclusion, -Présence de psoriasis en plaques actif ou antécédents de psoriasis en plaques. -Traitement antérieur avec au moins un csDMARD⁵ (méthotrexate - MTX, sulfasalazine, léflunomide ou hydroxychloroquine), -Traitement antérieur avec au moins un anti-TNFα, arrêté à cause d'une réponse inadéquate après un minimum de 12 semaines de traitement ou d'une intolérance documentée
Parmi les critères de non inclusion	-Traitement antérieur par un bDMARD (uniquement dans SPIRIT-P1), -Utilisation de csDMARD autres que MTX, léflunomide, sulfasalazine, ou hydroxychloroquine dans les 8 semaines précédant l'inclusion, ou utilisation à l'entrée dans l'étude de plus d'un csDMARD.	
Schémas thérapeutiques	Les patients ont reçu pendant la période double aveugle : - ixékizumab (IXE) 80 mg Q4W (dose initiale de 160 mg) - IXE 80 mg Q2W (dose initiale de 160 mg) - placebo - adalimumab Un double-placebo a été utilisé <u>Traitement de secours</u> autorisé à S16 pour les patients insuffisamment répondeurs. Les patients traités par IXE ont conservé la dose initiale, les patients sous placebo ou ada ont été re-randomisés pour recevoir IXE Q2W ou QW4 Randomisation stratifiée par pays et selon l'expérience du patient avec les csDMARD (naïf, utilisation actuelle, utilisation passée).	Les patients ont reçu pendant la période double aveugle : - IXE 80 mg Q4W (dose initiale de 160 mg) - IXE 80 mg Q2W (dose initiale de 160 mg) - placebo <u>Traitement de secours</u> autorisé à S16 pour les patients insuffisamment répondeurs. Les patients traités par IXE ont conservé la dose initiale, les patients sous placebo ont été re-randomisés pour recevoir IXE Q2W ou Q4W. Randomisation stratifiée par pays et selon l'expérience du patient avec les anti-TNF (répondeur inadéquat à 1 ou 2 anti-TNF ou intolérant à un anti-TNF).
Traitements associés	Un traitement concomitant par csDMARD a été autorisé s'il avait été pris pendant au moins 12 semaines avant l'entrée dans l'étude, dont 8 à une dose stable : - MTX jusqu'à 25 mg/semaine - hydroxychloroquine jusqu'à 400 mg/jour - sulfasalazine jusqu'à 3 g/jour - léflunomide jusqu'à 20 mg/jour	

⁵ Traitement de fond conventionnel non biologique

Critère de jugement principal	Taux de réponse ACR 20 à la semaine 24 ⁶ .	
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	<p>Selon l'ordre hiérarchique prédéfini :</p> <ol style="list-style-type: none"> Variation du score HAQ-DI⁷ évaluée à S24 par rapport à l'inclusion Variation du score mTSS⁸ évaluée à la S24 par rapport à l'inclusion Réponse ACR 20 à S12 Proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75⁹ à S12 (uniquement chez les patients ayant un psoriasis en plaques actif BSA\geq3% à l'inclusion) Variation du score LEI¹⁰ évaluée à S12 par rapport à l'inclusion (uniquement chez les patients ayant au moins une enthésite à l'inclusion) Variation du score de prurit Itch NRS¹¹ évaluée à S12 (uniquement chez les patients ayant un psoriasis en plaques actif avec un BSA \geq3% à l'inclusion). 	<p>Selon l'ordre hiérarchique prédéfini :</p> <ol style="list-style-type: none"> Variation du score HAQ-DI évaluée à S24 par rapport à l'inclusion Taux de réponse ACR 20 évalué à S12 Proportion de patients ayant une réponse PASI 75 à la S12 (uniquement chez les patients ayant un psoriasis en plaques actif avec un BSA \geq3% à l'inclusion) Proportion de patients atteignant le MDA¹² à S24 Proportion de patients avec une résolution complète des enthésites (LEI=0) à S24 (uniquement chez les patients ayant au moins une enthésite à l'inclusion LEI>0).
Calcul du nombre de patients nécessaire	<p>Dans SPIRIT-P1, 412 patients planifiés. Puissance de plus de 99 % pour détecter une différence sur l'ACR 20 (hypothèse de 48% avec chaque dose d'ixékizumab et de 15% avec le placebo et différence attendue sur le score mTSS de 0,59).</p> <p>Dans SPIRIT-P2, 360 patients estimés. Puissance de 90% sur ACR 20 à S24 (hypothèse : 35% pour l'ixékizumab 80 mg Q2W versus 15% avec le placebo).</p>	
Analyses statistiques¹³	<p>Analyses en intention de traiter = patients randomisés</p> <p><u>Gestion de l'inflation du risque α</u> : méthode de Bonferroni pour le critère principal et les critères secondaires hiérarchisés (alpha fixé à 2,5%). Chacun des tests a été effectué en parallèle pour les 2 doses. Si le résultat était significatif pour l'une ou les 2 doses d'IXE pour le critère principal, les critères secondaires pouvaient être testés selon l'ordre hiérarchique.</p> <p><u>Gestion des données manquantes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> méthodes mBOCF (version modifiée du report de la valeur observée à l'inclusion) et LOCF (méthode de la dernière valeur disponible) ont été utilisées pour les variables continues. pour la progression structurale, la méthode d'interpolation linéaire a été utilisée. 	

NAD : nombre d'articulations douloureuses, NAG : nombre d'articulations gonflées

IXE : ixékizumab, Q2W : injection sous-cutanée toutes les 2 semaines, Q4W : injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

⁶ La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration \geq 20% sur :

- le nombre d'articulations douloureuses (parmi 68) ET
- le nombre d'articulations gonflées (parmi 66) ET
- au moins 3 des 5 domaines suivants :
 - activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100),
 - activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100),
 - douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100),
 - score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI),

Protéine C réactive de haute sensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

⁷ Score du Health Assessment Questionnaire Disability Index

⁸ Le score de Sharp modifié varie de 0 à 528. Un score élevé indique des dommages structuraux plus importants.

⁹ PASI : Psoriasis Area Severity Index

¹⁰ Leeds Enthesitis Index

¹¹ Itch Numeric Rating Scale

¹² Minimum Disease activity

¹³ Source plan d'analyse statistique

8.1.1 Données chez les patients naïfs de biologiques : résultats de l'étude SPIRIT-P1

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 719 patients présélectionnés, 417 ont été randomisés dont 107 dans le groupe ixékizumab Q4W, 103 dans le groupe ixékizumab Q2W, 101 dans le groupe adalimumab Q2W et 106 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 91,6% ont terminé la phase double-aveugle (semaine 24).

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

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 49,5 ans, majoritairement des femmes (54 %).

Leur rhumatisme psoriasique avait été diagnostiqué depuis en moyenne 6,7 ans et leur psoriasis depuis 16,3 ans. La proportion de patients ayant au moins une érosion osseuse était de 95,9% des patients et/ou 60% avaient une CRP > 6 mg/L. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 20,1 et d'articulations gonflées de 11. La proportion de patients atteints d'un psoriasis en plaques actif était de 69,5%. La majorité des patients (85,4%) avait déjà été traitée (21,3%) ou recevait concomitamment des csDMARD (64% dont 54,2% par MTX avec une dose hebdomadaire moyenne de 15,8 mg). Les patients naïfs de csDMARD représentaient 14,6% de l'effectif.

► Critère de jugement principal

L'ixékizumab à la posologie de 80 mg Q4W (posologie AMM) et Q2W a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal : le taux de réponse ACR 20 à S24 (voir tableau 1)

Tableau 1. Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S24 par rapport à l'inclusion (critère principal, ITT, NRI) – SPIRIT-P1

	Placebo N = 106	IXE 80 mg Q4W N = 107 AMM	IXE 80 mg Q2W N = 103 Hors AMM	Ada 40 mg Q2W N = 101
n (%)	32 (30,2%)	62 (57,9%)	64 (62,1%)	58 (57,4%)
différence (IC95%)		27,8% [15 ; 40,6]	31,9% [19,1 ; 44,8]	27,2% [14,2 ; 40,3]
p vs placebo		< 0,001	< 0,001	< 0,001

NRI : non-responders imputation, vs : versus

Une analyse en sous-groupe chez les patients prétraités par csDMARD était prévue au protocole. Elle a suggéré que le taux de réponse ACR 20 était plus important avec IXE Q4W (54/90 ; 60%) et IXE Q2W (53/85 ; 62,4%) qu'avec le placebo (29/93 ; 31,2%) chez les patients prétraités par csDMARD et similaire aux taux de réponse observés dans la population ITT. Toutefois, cette analyse doit être interprétée avec prudence dans la mesure où aucun ajustement pour le contrôle du risque alpha n'a été effectué.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Ces critères ont été évalués selon une analyse séquentielle hiérarchique préétablie. Ainsi, l'analyse sur le critère suivant ne devait être réalisée que lorsque l'analyse sur le critère précédent avait été concluante. En cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste, les critères suivants ne devaient pas être testés.

L'ixékizumab à la posologie de 80 mg Q4W (posologie AMM) et Q2W a été supérieur au placebo sur les critères secondaires évalués notamment le score évaluant l'inhibition de la progression radiographique mais pas sur le score évaluant les enthésites. Compte tenu de ce résultat non significatif, le critère suivant (le score de prurit itch) n'a pas pu être testé (voir Tableau 2) :

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés de l'étude SPIRIT-P1

Critères de jugement	Placebo N = 106	IXE 80 mg Q4W N = 107 Posologie AMM	IXE 80 mg Q2W N = 103	Ada 40 mg Q2W N = 101
1. Variation du score HAQ-DI à S24; MMC (ET) p vs placebo	-0,2 (0,1)	-0,4 (0,1) <0,001	-0,5 (0,1) <0,001	-0,4 (0,1) 0,007
2. Variation du score mTSS à S24 ; MMC (ET) p vs placebo	0,51 (0,09)	0,18 (0,09) 0,004	0,09 (0,09) <0,001	0,13 (0,09) <0,001
3. Taux de réponse ACR 20 à S12; n (%) OR [IC95%] p vs placebo	33 (31,1)	61 (57) 2,9 [1,7 ;5,1] <0,001	62 (60,2) 3,3 [1,9 ;5,9] <0,001	52 (51,5) 2,4 [1,3 ;4,2] 0,003
4. Réponse PASI 75 à S12 (patients BSA ≥ 3%) ; n (%); OR [IC95%] p vs placebo	5/67 (7,5)	55/73 (75,3) 38,8 [13,4 ;112,7] <0,001	41/59 (69,5) 29,1 [9,9 ;85,5] <0,001	23/68 (33,8) 6,3 [2,2 ;18,0] <0,001
5. Variation du score LEI à S12 ; MMC (ET) p-vs placebo	-0,8 (0,2)	-0,9 (0,2) NS	-1,5 (0,2) NS	-0,8 (0,2) NS
6. Variation du score Itch NRS à S12 (patients BSA ≥ 3%) ; n/N MMC (ET)	66/67	69/73 -2,6 (0,3)	57/59 -2,8 (0,3)	68/68 -1,4 (0,3)

EC : écart type, MMC : moyenne des moindres carrés, Odd ratio : OR, versus : vs, seuil de significativité = 0,025

► Résultats au cours de la phase d'extension ouverte (résultats intermédiaires à 1 an) :

Au total, 304 patients ont atteint la semaine 52. Les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité clinique et structurale :

- taux de réponse ACR 20 de 69,1% avec ixékizumab Q4W (posologie AMM) et de 68,8% avec ixékizumab Q2W.
- variation du score mTSS de 0,54 avec ixékizumab Q4W et de 0,09 avec ixékizumab Q2W

8.1.2 Données chez les patients en échec d'au moins un anti-TNF : résultats de l'étude SIPIRIT-P2

► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 474 patients présélectionnés, 363 patients ont été randomisés : 122 dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W, 123 dans le groupe ixékizumab 80 mg Q2W et 118 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 86,5% ont terminé la phase double-aveugle (semaine 24).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes. Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 51,9 ans, majoritairement des femmes (53,4%). Leur rhumatisme psoriasique avait été diagnostiqué depuis en moyenne 10 ans et leur psoriasis depuis 15,8 ans. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 23,4 et d'articulations gonflées de 12,3. La proportion de patients ayant un psoriasis en plaques actif était de 62,5%. Au total, 56,2% des patients étaient non répondeurs à un anti-TNF, 35,3% à deux anti-TNF et 8,5% avaient une intolérance à un anti-TNF. Tous les patients randomisés avaient reçu au moins un traitement conventionnel csDMARD et 51% ont continué à le recevoir pendant l'étude. Il s'agissait du MTX pour 41% des patients (dose hebdomadaire moyenne de 16,1 mg).

► Critère de jugement principal

L'ixékizumab 80 mg Q4W et Q2W a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal, répondeurs ACR 20 à S24 (voir tableau 3).

Tableau 3 : Pourcentage de répondeurs ACR 20 à S24 (critère principal, NRI, ITT) – SPIRIT-P2

	Placebo N = 118	IXE 80 mg Q4W AMM N = 122	IXE 80 mg Q2W N = 123
n (%)	23 (19,5%)	65 (53,3%)	59 (48%)
Différence [IC95%]		33,8% [22,4 ; 45,2]	28,5% [17,1 ; 39,8]
p vs placebo		< 0,001	< 0,001

NRI : non-responders imputation, vs : versus

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

L'ixékizumab 80 mg Q4W et Q2W a été supérieur au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés à l'exception du score évaluant les enthésites (LEI = 0).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés de l'étude SPIRIT-P2

Critères d'efficacité	Placebo N=118	IXE 80mg Q4W N=122	IXE 80mg Q2W N=123
1. Variation du score HAQ-DI à S24 ; MMC (ET) p vs placebo	-0,1 (0,1)	-0,6 (0,1) <0,001	-0,4 (0,1) <0,001
2. Taux de réponse ACR 20 à S12 ; N (%) OR [IC 95%] p vs placebo	26 (22)	61 (50) 3,6 [2,0 ;6,3] <0,001	59 (48) 3,3 [1,9 ;5,8] <0,001
3. Réponse PASI 75 à S12 (patients avec un BSA≥3%) ; N (%) OR [IC 95%] p vs placebo	7/67 (10,4)	39/68 (57,4) 14 [5,3 ;37,3] <0,001	42/68 (61,8) 16,7 [6,3 ;44,2] <0,001
4. Proportion de patients atteignant le MDA à S24 (%) OR [IC 95%] p vs placebo	3,4	27,9 11,6 [3,9 ;34,3] <0,001	23,6 8,9 [3,0 ;26,3] <0,001
5. Proportion de patients avec une résolution LEI (score LEI= 0) à S24 (%) OR [IC 95%] p vs placebo	15/69 (21,7)	24/68 (35,3) 2,0 [0,9 ;4,3] NS	26/84 (31,0) 1,6 [0,7 ;3,3] NS

N : nombre de patients, OR : Odd ratio, MMC : méthode des moindres carrés

► Résultats de la phase d'extension ouverte (résultats intermédiaires à 1 an):

Au total, 223 patients ont atteint la S52. Les résultats ont suggéré un maintien de l'efficacité : taux de réponse ACR 20 de 67,6% avec ixékizumab Q4W et de 58,9% avec ixékizumab Q2W.

8.1.3 Données de qualité de vie

Dans ces deux études, la qualité de vie a été évaluée à travers le score SF36 et le score de fatigue NRS utilisés comme critères secondaires exploratoires en dehors de l'analyse hiérarchique. En conséquence, le niveau de preuve de ces résultats purement exploratoires ne permet pas de retenir une quelconque conclusion sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques SPIRIT-P 1, 2 et 3

En plus des données de tolérance des études SPIRIT-P 1 et 2 décrites ci-dessus, les données de tolérance de l'étude SPIRIT-3 (données de la période ouverte préparatoire de 36 semaines sous ixékizumab Q2W) ont aussi été prises en compte. Le rapport de l'étude SPIRIT-3 n'a pas été fourni par le laboratoire.

Au cours de ces études, 1 118 patients ont été exposés à l'ixékizumab, dont 365 patients traités plus d'un an.

► **Données à 24 semaines (période double aveugle versus placebo)**

La fréquence de survenue d'au moins un événement indésirable (EI) apparu ou aggravé en cours de traitement a été plus élevée dans les groupes ixékizumab que dans le groupe placebo : 69,3% dans le groupe ixékizumab Q2W, 66,8% dans le groupe ixékizumab Q4W et 56,7% dans le groupe placebo. La fréquence des arrêts de traitements pour EI a été similaire entre les groupes : 5,3% dans le groupe ixékizumab Q2W, 3,1% dans le groupe ixékizumab Q4W et 3,6% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été des réactions au site d'injection essentiellement érythème et douleur (11,9% avec l'ixékizumab, deux doses confondues versus 0,4% avec le placebo) et des infections principalement des voies aériennes supérieures (6,8% avec l'ixékizumab, deux doses confondues versus 7,1% avec le placebo).

Dans la majorité des cas, les événements indésirables ont été légers à modérés. Cependant la fréquence des EI sévères a été de 6,2% dans le groupe ixékizumab Q2W, 3,5% dans le groupe ixékizumab Q4W et 1,8% dans le groupe placebo.

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

► **Données à 52 semaines (période d'extension ouverte)**

Au cours de la période double-aveugle et de la période d'extension ouverte, la fréquence des EI avec l'ixékizumab a été de 65,7%. Les EI les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection et les infections. Deux décès sont survenus au cours de la phase d'extension :

- SPIRIT-P1 : il s'agit d'un patient âgé de 59 ans, traité par adalimumab puis ixékizumab toutes les 4 semaines. Les antécédents médicaux colligés étaient dyslipidémie, diabète, hypertension et accident vasculaire de type ischémique transitoire. Après 537 jours de traitement par ixékizumab, un mois après la dernière dose, le patient a été hospitalisé pour un accident vasculaire cérébral avec hémiparésie gauche. Le patient a été stabilisé dans un premier temps mais son état ne s'est pas amélioré et il est décédé 20 jours plus tard.
- SPIRIT-P3 : il s'agit d'un patient âgé de 52 ans, traité par ixékizumab toutes les 2 semaines. Son décès serait dû à un infarctus du myocarde et une insuffisance respiratoire secondaire à une pneumonie, survenu après 19 jours de traitement. La pneumonie est survenue dans un contexte d'alitement secondaire à une chute. Dans ses antécédents médicaux, il était mentionné le tabagisme

► **Immunogénicité**

Environ 11% des patients traités par TALTZ à la posologie recommandée pendant 52 semaines pour rhumatisme psoriasique ont développé des anticorps anti-médicament et environ 8% ont présenté des anticorps neutralisants. Aucune relation entre la présence de ces anticorps et l'impact sur la concentration du médicament ou sur son efficacité n'a pu être mise en évidence. Aucun lien entre la survenue d'anticorps anti-médicament et l'apparition d'événements indésirables n'a été mis en évidence.

8.2.2 Données issues du groupe adalimumab de l'étude SPIRIT-P1

Dans l'étude SPIRIT-P1, qui comportait un groupe actif de référence avec l'adalimumab, la fréquence de survenue d'au moins un EI dans le groupe adalimumab a été de 64,4% versus 47,2% dans le groupe placebo. Les arrêts de traitement pour cause d'EI ont été rapportés chez 2% des patients du groupe adalimumab et les EI graves chez 5%. Les EI les plus fréquents avec l'adalimumab ont été les infections et les réactions au site d'injection, principalement d'intensité légère à modérée.

Conclusion :

Selon le RCP, le profil de sécurité de l'ixékizumab dans le rhumatisme psoriasique est cohérent à celui connu dans le psoriasis à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques mis en place dans le psoriasis n'a pas été modifié suite à l'extension d'indication dans le RP.

Les risques identifiés potentiels sont :

- infections
- réactions d'hypersensibilité
- neutropénie

Les risques potentiels importants sont :

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

Les données manquantes sont :

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

8.2.4 Données issues du suivi post-commercialisation

Entre le 22 mars 2016 (date de la 1^{ère} AMM aux USA dans le psoriasis) et le 22 septembre 2017, les réactions au site d'injection constituent l'EI le plus fréquemment notifié (45%, 9 cas graves, 591 cas non-graves) en post-commercialisation. Depuis l'AMM initiale dans le psoriasis, 4 cas de réaction grave d'hypersensibilité répondant à la définition d'une anaphylaxie (selon les critères Sampson) associés chronologiquement à l'administration d'ixékizumab ont été rapportés. Ceci a conduit à la mise à jour du RCP avec l'ajout du terme 'anaphylaxie' comme événement indésirable rare en section 4.8. La section 4.4 a été modifiée en conséquence.

Aucun cas confirmé d'anaphylaxie lié à la prise d'ixékizumab n'avait été mis en évidence lors des essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'ixékizumab ont principalement été évaluées dans deux études cliniques de phase III, randomisées en double aveugle, versus placebo (SPIRIT-P1 et 2) ayant inclus au total 780 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif. Ces patients avaient aussi des lésions cutanées de psoriasis en plaques en cours (94%) ou un antécédent de psoriasis.

Dans l'étude SPIRIT-P1, les patients étaient naïfs de traitement biologique (bDMARD) mais avaient été majoritairement (85,3%) traités par un traitement de fond conventionnel (csDMARD). Moins de 15% de l'effectif n'avait donc reçu aucun traitement de fond avant l'inclusion ce qui ne correspond pas aux critères recommandés de mise sous traitement biologique.

Cette étude a comporté 4 groupes de traitement :

- deux schémas posologiques de l'ixékizumab, 80 mg/2 semaines et 80 mg/4 semaines après une dose initiale de 160 mg (seul le schéma toutes les 4 semaines est validé par l'AMM).
- un groupe actif de référence l'adalimumab 40 mg/ 2 semaines mais le protocole ne prévoyait pas de comparaison entre l'ixékizumab et l'adalimumab (SPIRIT-P1). Le groupe adalimumab n'a servi qu'à vérifier la validité interne de l'étude. Aucune comparaison formelle entre les deux doses n'était pré-spécifiée.
- un groupe placebo.

Dans l'étude SPIRIT-P2, les patients avaient une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF (56,2%), à 2 anti-TNF (35%) ou une intolérance (8,5%).

Des traitements concomitants ont été autorisés sous certaines conditions. Ainsi, 64% patients de l'étude SPIRIT-P1 ont reçu un traitement concomitant dont 54,2% par méthotrexate à une dose moyenne hebdomadaire de 15,8 mg et 51% des patients de l'étude SPIRIT-P2 dont 41% par MTX à la dose moyenne hebdomadaire de 16,1 mg. Un traitement de secours était autorisé à S16 en cas de réponse inadéquate au traitement.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la réponse ACR 20 à 24 semaines.

Les résultats de ces deux études ont montré des résultats similaires. L'ixékizumab, administré à la dose de 80 mg toutes les 4 semaines (Q4W, posologie AMM) ou toutes les 2 semaines (Q2W) a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal (ACR 20) avec des valeurs de :

- 57,9% avec l'ixékizumab Q4W, 62,1% avec ixékizumab Q2W versus 30,2% avec le placebo dans l'étude SPIRIT-P1 ($p < 0,001$) ;
- 48% avec ixékizumab Q2W, 53,3% avec l'ixékizumab Q4W versus 19,5% avec le placebo dans l'étude SPIRIT-P2 ($p < 0,001$) ;

La différence de quantité d'effet versus placebo observée a été moindre que celle attendue de 31% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires avec la posologie validée de 80 mg Q4W dans l'étude SPIRIT-P1 (différence absolue versus placebo de 27,7%). Celle de 20% attendue sur l'ACR 20 avec la posologie hors AMM de 80 mg Q2 W a été atteinte dans l'étude SPIRIT-P2 (différence absolue de 28,5%).

De nombreux critères de jugement secondaires évaluant notamment l'inhibition de la progression radiographique (uniquement dans l'étude SPIRIT-P1 (patients naïfs de bDMARD) et le psoriasis (réponse PASI 75) ont été évalués selon un ordre hiérarchique préétabli. L'ixékizumab 80 mg Q4W a été supérieur au placebo sauf en ce qui concerne le score d'évaluation des enthésites. En particulier, l'efficacité de l'ixékizumab en termes de ralentissement de la destruction articulaire a été démontrée chez les patients naïfs de biologiques. Cette efficacité n'a pas été évaluée chez les patients en échec d'anti-TNF dans l'étude SPIRIT-P2.

La Commission regrette le choix de l'ACR 20 comme critère de jugement principal car il représente un objectif très modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales). De ce fait, elle regrette le caractère exploratoire de l'évaluation de l'ACR 50 et 70 (critères plus cliniquement pertinents) uniquement comme critères secondaires non inclus dans la hiérarchie.

Compte tenu d'un développement concomitant avec l'autre anti-IL-17 A, la comparaison de TALTZ à COSENTYX n'était pas faisable. En revanche, une comparaison à un anti-TNF disponible dans le traitement du rhumatisme psoriasique depuis plus de 15 ans était faisable. Aussi, la Commission regrette le fait que le protocole de l'étude SPIRIT-P1 qui incluait pourtant un groupe adalimumab n'ait pas prévu formellement cette comparaison. La Commission prend note du fait que le programme d'études fourni par le laboratoire comporte une étude versus adalimumab (cf. 8.5)

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication par rapport à l'indication psoriasis. Toutefois, les données de tolérance à long terme restent limitées. Les événements indésirables les plus fréquents observés avec l'ixékizumab au cours des études cliniques ont été

principalement des infections et des réactions au site d'injection. Dans la majorité des cas, les événements indésirables ont été légers à modérés. Le plan de gestion des risques n'a pas été modifié, il prévoit le suivi d'effets indésirables considérés comme risques identifiés importants (infections, réactions d'hypersensibilité et neutropénie) et d'effets indésirables considérés comme risques potentiels importants (maladies inflammatoires digestives telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéraire, événements majeurs cérébro/cardiovasculaires et cancers).

Au vu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et tenant compte des phénomènes d'échappements observés avec les traitements du rhumatisme psoriasique, l'ixékizumab devrait contribuer au même titre que l'autre anti-IL 17 A, COSENTYX à la couverture du besoin de santé médical dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

08.4 Programme d'études

Etudes en cours ou à venir dans le rhumatisme psoriasique :

- Les phases d'extension ouverte à 3 ans des études SPIRIT-P1 et P2 actuellement en cours dont les résultats intermédiaires à 1 an ont été fournis et pris en compte dans la présente évaluation (résultats finaux de SPIRIT-P1 attendus au 2^{ème} - 3^{ème} trimestre 2018, SPIRIT-P2 attendus 4^{ème} trimestre 2019)
- une troisième étude de phase III est en cours (**SPIRIT-P3**). L'objectif principal de cette étude menée en ouvert puis en double-aveugle est de comparer l'ixékizumab à la posologie de 80 mg / 2 semaines (donc non conforme à l'AMM qui recommande 80 mg/4 semaines) au placebo en termes de maintien de la réponse thérapeutique chez des patients atteints de RP ayant eu une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et naïfs de bDMARD (résultats finaux attendus au 1^{er} trimestre 2019).
- une étude de phase IIIb/IV comparative *versus* adalimumab (**SPIRIT-H2H**) est en cours. Son objectif principal est de comparer le pourcentage de patients atteignant à la fois une réponse ACR 50 et une réponse PASI 100 à 24 semaines (critère principal). L'étude doit inclure 550 patients (résultats finaux attendus au 4^{ème} trimestre 2019- 1^{er} trimestre 2020, recrutement en cours).

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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

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

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixékizumab^{Erreur ! Signet non défini.} sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

► Ces spécialités sont à visée symptomatique.

► L'efficacité et la tolérance de l'ixékizumab ont été évaluées *versus* placebo alors qu'il était possible de se comparer à un traitement actif notamment un anti-TNF. Sa supériorité a été démontrée par rapport au placebo sur l'ACR 20, critère de jugement principal dont la pertinence clinique est faible. Son effet structural n'a été démontré en tant que critère secondaire hiérarchisé que chez des patients naïfs de médicaments biologiques.

En conséquence en l'état actuel du dossier, le rapport efficacité/effets indésirables de TALTZ est moyen dans le rhumatisme psoriasique. Des données complémentaires d'efficacité versus comparateur actif notamment un anti-TNF et de tolérance à long terme sont nécessaires.

► Il existe des alternatives thérapeutiques notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire dans le rhumatisme psoriasique avec pour certains un recul d'utilisation d'environ 15 ans.

► Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA) et le sécukinumab (anti-IL 17 A, COSENTYX), la place de l'ixékizumab (anti-IL 17 A, TALTZ) par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques en l'absence de données comparatives. Les anti-TNF doivent être privilégiés comme biothérapies de 1^{ère} intention compte tenu du recul dont on dispose avec ces médicaments en termes d'efficacité et de tolérance.

► Intérêt de santé publique :

Tenant compte :

- la gravité de la maladie
- des faibles effectifs des patients répondant de façon insuffisante aux traitements de fond,
- du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de l'absence de donnée d'efficacité versus les autres traitements actifs notamment les anti-TNF,

il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour TALTZ dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

► **Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TALTZ est modéré dans l'indication de l'AMM.**

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

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

La stratégie thérapeutique de prise en charge du rhumatisme psoriasique comprend les comparateurs cliniquement pertinents mentionnés dans la partie 6 du présent avis.

010.3 Population cible

La population cible de TALTZ dans cette extension d'indication est représentée selon son libellé d'indication par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)¹⁴ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC_{95%} = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1^{er} janvier 2016 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 52,2 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 99 000 patients (estimation comprise entre 41 000 et 180 000 personnes).

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD ainsi que sur le taux de réponse à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'expert :

- 50 à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond par DMARD,
- 15 à 20% des patients présenteraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 400 et 11 900 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement de fond biologique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de TALTZ dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.

¹⁴ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

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

La Commission réitère sa recommandation de donner à TALTZ le statut de médicament d'exception.

► **Demande de données**

Sur la base du programme de développement fourni (cf. rubrique programme d'études), la Commission souhaite être destinataire des résultats des études planifiées ou en cours et notamment de l'étude comparative versus adalimumab.