

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
4 avril 2018**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 mars 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 4 avril 2018.*

brodalumab**KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie****Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 172 8 6)**

Laboratoire LEO PHARMA

Code ATC	L04AC12 (immunosuppresseur inhibiteur d'interleukines)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« KYNTHEUM est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

SMR	<p>Important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <i>versus</i> 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, <p>KYNTHEUM 210 mg, 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
ISP	<p>KYNTHEUM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur l'intérêt de santé public.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>KYNTHEUM 210 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	17/07/2017 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservé aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur des interleukines L04AC12 brodalumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité KYNTHEUM 210 mg sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités.

Le principe actif de KYNTHEUM 210 mg est le brodalumab, un anticorps monoclonal qui se lie avec une affinité élevée au récepteur A de l'IL-17 humaine (IL-17 RA) et bloque l'activité biologique des cytokines pro inflammatoires IL-17A, IL-17F, hétérodimère IL-17A/F et IL-25.

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

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« KYNTHEUM[®] est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

Posologie

La dose recommandée est de 210 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1 et 2, suivie de 210 mg toutes les deux semaines.

En l'absence de réponse après 12 à 16 semaines de traitement, un arrêt du traitement doit être envisagé.

Certains patients présentant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale et hépatique

KYNTHEUM® n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KYNTHEUM® chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

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

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

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

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

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, par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert.

Le brodalumab, nouvel inhibiteur de la voie de l'interleukine IL-17, contribue à la couverture du besoin au même titre que les autres traitements systémiques biologiques.

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

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

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

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

<p>BENEPALI Etanercept</p> <p><i>Biogen</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie</p>	<p>02/03/2016 (Inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).</p>	<p>Oui</p>
<p>ERELZI Etanercept</p> <p><i>Sandoz</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie</p>	<p>19/07/2017 (inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).</p>	<p>Oui</p>

<p>HUMIRA Adalimumab</p> <p><i>Abbvie</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés</p>	<p>22/06/2016 (révision)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u>.</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Oui</p>
<p>REMICADE Infliximab</p> <p><i>MSD</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p>	<p>26/04/2006 (inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p> <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.</p>	<p>Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.</p>	<p>Oui</p>
<p>INFLECTRA Infliximab</p> <p><i>Hospira</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).</p>	<p>15/10/2014 (inscription)</p>	<p><u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).</p>	<p>Oui</p>

REMSIMA Infliximab <i>Celtrion</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	29/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou <u>intolérants à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
FLIXABI Infliximab <i>Biogen</i>	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	29/06/2016 (inscription)	SMR <u>important</u> dans le traitement du 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. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Non

Immunosuppresseurs inhibiteurs d'interleukines					
STELARA Ustekinumab (anti IL12/IL-23) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	16/03/2016 (renouvellement d'inscription)	SMR <u>important</u> , 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
COSENTYX Secukinumab (anti-IL-17) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (nouvel examen)	Le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est <u>important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - 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

<p>TALTZ Ixekizumab (anti-IL-17)</p> <p><i>Lilly France</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>	<p>05/10/2016 (Inscription)</p>	<p>Le service médical rendu par les spécialités TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo pré-rempli et solution injectable en seringue pré-remplie est <u>important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>	<p>Du fait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) 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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>Oui</p>
--	---	-------------------------------------	---	--	------------

07.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Au regard de la stratégie thérapeutique actuellement validée, les anti-TNF α (ENBREL, HUMIRA, REMICADE, BENAPALI, REMSIMA, INFLECTRA et FLIXABI), et les inhibiteurs d'interleukines (STELARA, COSENTYX et TALTZ) sont les comparateurs cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique
Allemagne	Oui (pré-AMNOG, depuis le 1 ^{er} septembre 2017)	
Pays-Bas	Oui (1 ^{er} septembre 2017)	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique : patients ayant un PASI et BSA > 10 OU patients ayant un PASI et BSA < 10 mais avec des lésions au visage, ou aux mains/pieds, ongles ou parties génitales ET ayant un échec antérieur à un traitement systémique conventionnel
Suède	Oui (27 octobre 2017)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique : patients antérieurement traités par des anti-TNFs ou pour lesquels les traitements anti-TNFs sont considérés comme inappropriés
Danemark	Evaluation en cours	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique
Norvège	Evaluation en cours	
Portugal	Evaluation en cours	
Autriche	Evaluation en cours	
République-Tchèque	Evaluation en cours	

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de KYNTHEUM, dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique, ont été évaluées dans 3 études cliniques de phase III comparatives, randomisées en double aveugle :

- Etude **AMAGINE 1**¹ ayant évalué les doses de 140 mg et 210 mg de brodalumab, **versus placebo**. Cette étude comporte une phase d'induction de 12 semaines (évaluation des critères de jugement principaux) et une phase d'entretien de 52 semaines et une phase d'extension à long terme se prolongeant jusqu'à la semaine 271 (environ 5 ans). A la semaine S12, les patients répondeurs des groupes brodalumab ont été à nouveau randomisés pour poursuivre leur traitement ou recevoir le placebo.
- deux études identiques **AMAGINE 2**² et **AMAGINE 3**² ayant évalué les doses de 140 mg et 210 mg de brodalumab, **versus ustekinumab et placebo**. Cette étude comporte une phase d'induction de 12 semaines (évaluation des critères de jugement principaux) et une phase d'entretien de 52 semaines et une phase d'extension à long terme se prolongeant jusqu'à la semaine 266 (environ 5 ans). A la semaine 12, les patients des groupes brodalumab ont été à nouveau randomisés pour recevoir le brodalumab selon 4 schémas thérapeutiques différents.

Pour ces études, seuls les résultats relatifs à la dose validée par l'AMM (210 mg) seront présentés et seuls les résultats aux semaines 12 et 52 sont disponibles à ce jour.

Les trois études de phase III ont été arrêtées prématurément (décision du sponsor de suspendre le développement du brodalumab) après environ 3 ans. Les résultats obtenus à la semaine 120 (IMAGINE 1 et 2) et à la semaine 108 (IMAGINE 3) ont été fournis par le laboratoire. Ces données seront décrites à titre exploratoire.

Par ailleurs une **méta-analyse de comparaison indirecte en réseau** a été réalisée ayant comparé l'efficacité du brodalumab 210 mg *versus* adalimumab, étanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab et ixekizumab.

¹ Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016 Aug;175(2):273-86

² Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28

09.2 Efficacité

9.2.1 Etude *versus* placebo : AMAGINE 1

Etude AMAGINE 1	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité à court et à long terme et la tolérance du brodalumab par rapport au placebo, chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ âge \geq 18 ans et \leq 75 ans ;▪ psoriasis modéré à sévère stable diagnostiqué au moins 6 mois avant la 1^{ère} administration du traitement ;▪ psoriasis atteignant \geq 10 % de la surface corporelle (BSA³) ;▪ un score global de la sévérité de la maladie évalué par le médecin (sPGA⁴) au moins léger (\geq 3) ;▪ un PASI⁵ \geq 12 ;▪ contraception pour les femmes en âge de procréer.

³ **BSA (Body Surface Area)** : évaluation de la surface corporelle atteinte par le psoriasis réalisée par le médecin (exprimée en pourcentage de la surface corporelle totale). Cette estimation est obtenue à partir de la paume du patient (main posée à plat avec tous les doigts serrés, pouce inclus) représentant 1 % de la surface corporelle totale.

Les personnes pour qui le psoriasis couvre moins de 3 % de la surface du corps sont considérées comme atteintes d'un psoriasis « léger ». Celles pour qui la maladie couvre 3 à 10 % du corps présentent un psoriasis dit « modéré ». Les personnes pour qui l'affection recouvre plus de 10 % du corps correspondent à un stade « sévère ».

⁴ **sPGA (static Physician's Global Assessment of disease severity)** : évaluation globale par l'investigateur de la sévérité de la maladie à un moment donné sur les membres, le tronc et le cuir chevelu.

Le sPGA comprend 6 niveaux de sévérité :

- « blanchi »
- « presque blanchi »
- « léger »
- « modéré »
- « sévère »
- « très sévère »

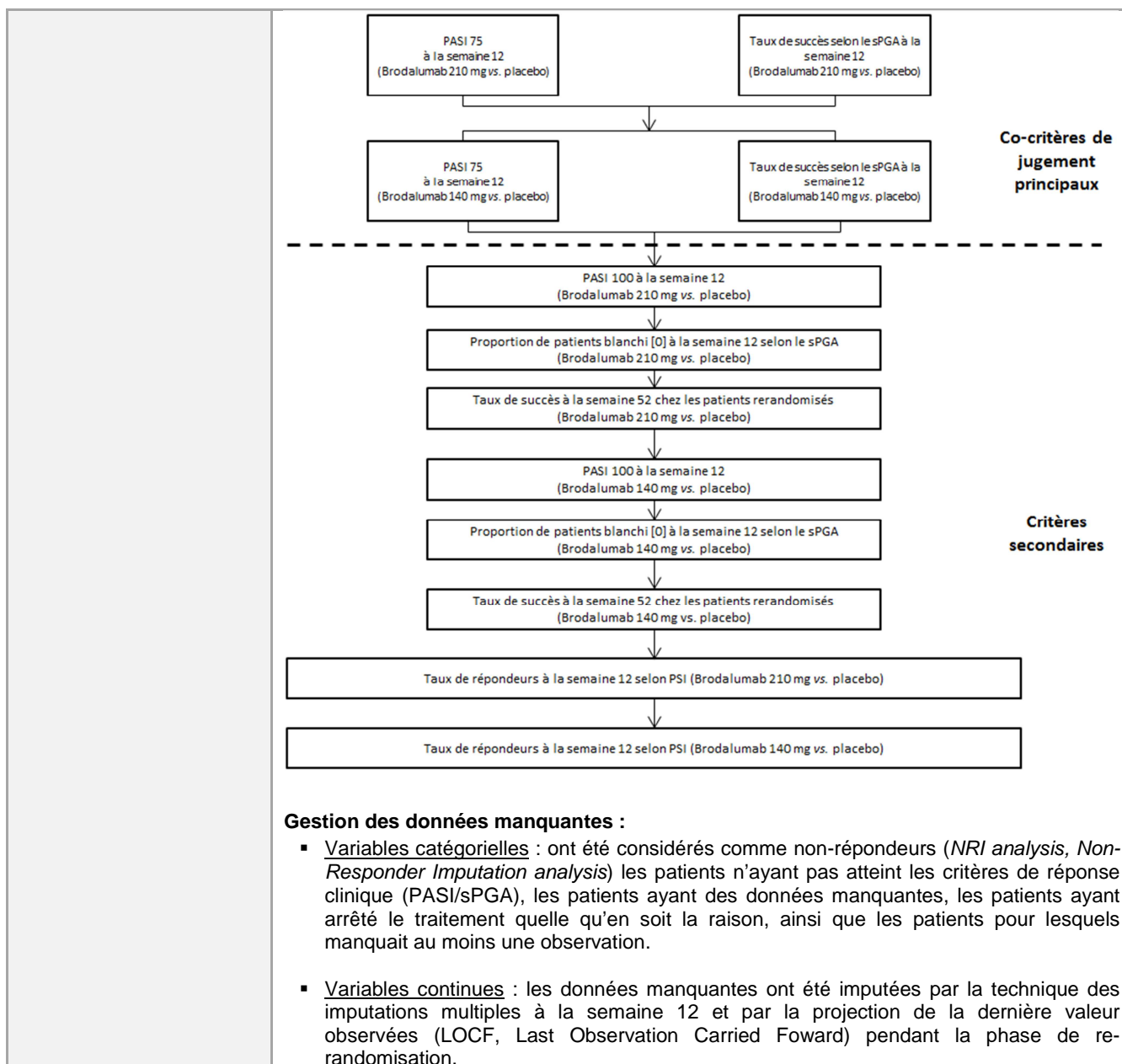
⁵ **PASI (Psoriasis Area Severity Index)** : index composite prenant en compte les mesures de l'aspect des lésions (érythème, infiltration, et desquamation) et la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs). Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

<p>Critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostic de psoriasis en gouttes, érythrodermique, pustuleux, liés à une prise médicamenteuse ou une autre infection de la peau (ex : eczéma) pouvant interférer avec l'évaluation du psoriasis, • infection active ou antécédents d'infections : <ul style="list-style-type: none"> - toute infection active pour laquelle des anti-infectieux systémiques ont été utilisés dans les 28 jours précédant l'administration du traitement, - une infection grave, définie comme nécessitant une hospitalisation ou l'administration d'anti-infectieux dans les 8 semaines précédant l'administration du traitement, - infection chronique ou récurrente pouvant être préjudiciable à l'essai, ▪ patient atteint d'une maladie systémique (ex : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, hypertension, affection hépatique, diabète, anémie) cliniquement significative et incontrôlée, ▪ patient atteint de la maladie de Crohn, ▪ infection à VIH, au VHC ou VHB, ▪ infarctus du myocarde ou syndrome coronarien instable au cours des 12 mois précédant l'administration du traitement, ▪ patient atteint d'un cancer y compris ceux atteints d'un carcinome basocellulaire ou d'un carcinome spinocellulaire ou d'un mélanome, ▪ antécédent de cancer dans les 5 dernières années à l'exception des patients traités et considérés comme guéris d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire, d'un cancer <i>in situ</i> du col de l'utérus, ou d'un carcinome canalaire <i>in situ</i>, ▪ patient présentant une des anomalies biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - ALAT ou ASAT > 2 fois LSN - Bilirubine totale \geq 1,5 mg/dL (25,7 μmol/L) - Leucocytes < 3 000/μL - PNN < 2 000/μL • Traitement topique : <ul style="list-style-type: none"> - corticoïdes d'activité forte ou très forte ou anthraline/dithranol dans les 28 jours précédant l'administration du traitement, - tout autre traitement topique au cours des 2 semaines précédant l'administration du traitement, ▪ Traitement au cours des 28 jours précédents l'administration du traitement : photothérapie (PUVA) avec ou sans psoralène, photothérapie UVB, laser à excimère, rétinoïdes oraux, méthotrexate, cyclosporine, inhibiteurs de la calcineurine systémiques, azathioprine, thioguanine, hydroxyurée, acide fumarique, corticoïdes oraux ou parentéraux, autres traitement non biologiques systémiques du psoriasis, vaccin vivant atténué, ▪ Traitement par tout autre anti IL-17, ou immunomodulateur, ou autre médicament biologique expérimental ou commercialisé dans les 12 semaines précédant la 1^{ère} administration du traitement, ▪ Allergie connue ou hypersensibilité ou intolérance au brodalumab ou tout excipient, ▪ Femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse ou qui allaitent.
<p>Groupes de traitement et déroulement de l'étude</p>	<p><u>Phase d'induction de 12 semaines :</u></p> <p>Après 30 jours de sélection, randomisation des patients dans les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brodalumab 140 mg (hors AMM) : une dose de 140 mg aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, suivie d'une dose identique toutes les 2 semaines, ▪ brodalumab 210 mg : une dose de 210 mg aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, suivie d'une dose identique toutes les 2 semaines, ▪ placebo, une dose de placebo aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, suivie d'une dose identique toutes les 2 semaines, <p><u>Phase de maintien du traitement de S12 à S271 (environ 5 ans) :</u></p> <p>Les patients initialement randomisés dans un des 2 groupes brodalumab (140 mg ou 210 mg) et ayant un score sPGA = 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) ont été à nouveau randomisés dans un groupe recevant le placebo ou dans celui de poursuite du traitement à la phase d'induction.</p> <p>Les patients initialement randomisés dans le bras recevant le placebo et ceux ne répondant pas aux critères de re-randomisation ont reçu 210 mg de brodalumab toutes les deux semaines à partir de la semaine 12.</p> <p>Un retraitement était possible à la semaine 16 ou ultérieurement chez les patients présentant une récurrence de la maladie et un traitement de secours était disponible après 12 semaines de retraitement.</p>

Schéma de l'étude	<table border="1"> <tr> <th data-bbox="459 174 592 219">Phase de sélection</th> <th data-bbox="600 174 967 219">Phase d'induction</th> <th data-bbox="975 174 1294 219">Phase d'entretien : phase d'interruption du traitement et de retraitement</th> <th data-bbox="1302 174 1406 219">Phase d'extension</th> </tr> </table>	Phase de sélection	Phase d'induction	Phase d'entretien : phase d'interruption du traitement et de retraitement	Phase d'extension
Phase de sélection	Phase d'induction	Phase d'entretien : phase d'interruption du traitement et de retraitement	Phase d'extension		
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12. ▪ Pourcentage de succès thérapeutique à la semaine 12 défini par l'obtention d'un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi). 				
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 100 (disparition complète des lésions) à la semaine 12. ▪ Pourcentage répondeurs sPGA = 0 (blanchis) à la semaine 12. ▪ Pourcentage de succès thérapeutique à la semaine 52 (sPGA = 0 ou 1). ▪ Pourcentage de répondeurs à la semaine 12 selon le questionnaire d'évaluation de la sévérité des symptômes PSI⁶ définis par les patients ayant obtenu un score total ≤ 8 avec aucun item ayant un score > 1 				
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Un échantillon de 600 patients (200 patients par groupe) était nécessaire pour démontrer une proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 et un taux de succès thérapeutique à la semaine 12 selon l'échelle sPGA sur les plaques de psoriasis dans les groupes brodalumab 140 mg et 210 mg supérieurs à ceux du groupe placebo, en tenant compte d'une randomisation 1 :1 :1, d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, d'un risque alpha bilatéral de 0,05 et d'une puissance d'au moins 90 % et en supposant, selon l'essai de phase II 20090062 d'étude de doses, que la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 12 était de 77 % dans le groupe brodalumab 140 mg, 82,5 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 10 % dans le groupe placebo et que le taux de succès thérapeutique selon le sPGA à la semaine 12 était respectivement de 72 %, 77 % et 10 %.</p> <p>En supposant que 77 % des patients du groupe brodalumab 210 mg et 72 % des patients du groupe brodalumab 140 mg seront rerandomisés à la semaine 12 et que le taux de succès thérapeutique selon le sPGA à la semaine 52 pour les deux groupes brodalumab soit de 65 % et de 35 % pour les patients sortis de l'étude, la puissance du test pour détecter une différence entre la proportion de répondeurs à la semaine 52 serait de plus de 90 % pour les deux doses de brodalumab en tenant compte d'un risque alpha bilatéral de 0,05</p>				
Analyse statistique	<p>La première analyse a été effectuée après que les patients aient terminés l'évaluation de la semaine 52. L'analyse finale était effectuée après que les patients aient terminés l'évaluation de la semaine 266.</p> <p>Les co-critères principaux ont été évalués sur la population FAS (<i>Full Analysis Set</i> : ensemble des patients randomisés) par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>L'analyse des critères de jugement a été réalisée selon la séquence hiérarchique suivante :</p>				

⁶ **PSI (Psoriasis Symptom Inventory)** : questionnaire d'évaluation des symptômes du psoriasis qui évalue la gravité de 8 symptômes provoqués par le psoriasis (démangeaison, rougeur, épaisseur, brûlure, piquûre, craquelage, écaillage, douleur). Les patients évaluent la sévérité de leurs symptômes dans les 24 dernières heures de « pas du tout » à « très grave », noté de 0 à 4. Le score total est compris entre 0 et 32. Des scores élevés indiquent des symptômes plus sévères.

Les répondeurs PSI étaient définis par les patients ayant obtenu un score total ≤ 8 avec aucun item ayant un score > 1.



Résultats :

Effectifs de l'étude

Un total de 661 patients ont été randomisés dont :

- 222 patients dans le bras brodalumab 210 mg,
- 219 patients dans le bras brodalumab 140 mg,
- 220 patients dans le bras placebo.

Au cours de la phase d'induction, 33 patients ont arrêté prématurément l'étude : 10 patients (4,5 %) dans le groupe brodalumab 210 mg, 11 patients (5,0 %) dans le groupe brodalumab 140 mg et 12 patients (5,5 %) dans le groupe placebo. Les événements indésirables ont été rapportés comme raison d'arrêt d'étude chez 3 patients (1,4 %) du groupe placebo, 3 patients (1,4 %) du groupe brodalumab 140 mg et 2 patients (0,9 %) du groupe brodalumab 210 mg.

A la semaine 52, 103 (15,6 %) avaient arrêté prématurément l'étude. La raison la plus fréquente a été le retrait du consentement : 25 patients (3,8 %). Les événements indésirables ont été rapportés comme raison d'arrêt d'étude chez 18 patients (2,7 %).

Cinq cent cinquante-huit patients (84,4 %) ont poursuivi l'étude après la semaine 52.

► **Caractéristiques des patients inclus**

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

L'âge moyen des patients était de 46,3 ans et la majorité était des hommes (73,2 %).

Le score de sévérité PASI moyen était de $19,70 \pm 7,25$, les lésions couvrant en moyenne 26 % de la surface corporelle et 32 % du cuir chevelu. Selon l'appréciation globale du médecin mesurée par le score sPGA, le psoriasis était modéré chez 55,1 % des patients, sévère chez 39,0 % des patients et très sévère chez 5,9 % des patients. Leur psoriasis évoluait depuis 20 ans en moyenne.

La majorité des patients (93,2 %) avait utilisé au moins un traitement du psoriasis avant l'inclusion. Il s'agissait d'un traitement systémique ou de la photothérapie pour 80,8 % des patients et d'un traitement biologique pour 46,1 % des patients. Parmi ces patients, 19,1 % avaient reçu un traitement biologique, 14,7 % avaient reçu 2 traitements antérieurs et 12,4 % avaient reçu 3 traitements antérieurs ou plus. Le pourcentage de patients en échec d'un traitement biologique antérieur était de 18,5 %.

Les médicaments non biologiques les plus couramment utilisés étaient : méthotrexate (34,6 %), ciclosporine (13,3 %) et les rétinoïdes oraux (11,8 %). Les médicaments biologiques les plus couramment utilisés étaient l'étanercept (25,7 %), l'ustekinumab (17,4 %) et l'adalimumab (16,3 %).

► **Co-critères de jugement principaux évalués à la semaine 12 (voir tableau 1)**

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 a été plus important dans le groupe brodalumab (83,3 %) que dans le groupe placebo (2,7 %) ($p < 0,001$).

Le pourcentage de succès thérapeutique (sPGA = 0 ou 1) à la semaine 12 a été plus important dans le groupe brodalumab (75,7 %) que dans le groupe placebo (1,4 %) ($p < 0,001$).

Tableau 1 : Résultats sur les co-critères de jugement principaux à la semaine 12 (étude AMAGINE 1)

	Placebo N = 220	Brodalumab 210 mg N = 222
PASI 75 à la semaine 12, n (%)	6 (2,7)	185 (83,3)
IC _{95%}	[1,0 ; 5,8]	[77,8 ; 88,0]
p ajusté		< 0,001
Pourcentage de succès thérapeutique (sPGA = 0 ou 1) à la semaine 12, n (%)	3 (1,4)	168 (75,7)
IC _{95%}	[0,3 ; 3,9]	[69,5 ; 81,2]
p ajusté		< 0,001

► **Critères de jugement secondaires évalués aux semaines 12 et 52 (analysés selon la séquence hiérarchique prédéfinie)**

Pour l'ensemble des critères de jugements secondaires inclus dans la séquence hiérarchique, le brodalumab a été supérieur au placebo. Seuls les résultats relatifs à la dose 210 mg sont présentés dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (étude AMAGINE 1)

	Placebo	Brodalumab 210 mg
Effectif initial	220	222
Effectif après nouvelle randomisation à S12	84	83
Réponse PASI 100 à la semaine 12, n (%) IC _{95%} p ajusté	1 (0,5) [0,00 ; 2,5]	93 (41,9) [35,3 ; 48,7] < 0,001
Réponse sPGA = 0 à S12, n (%) IC _{95%} p ajusté	1 (0,5) [0,0 ; 2,5]	93 (41,9) [35,3 ; 48,7] < 0,001
Succès selon le score sPGA = 0 ou 1 à S 52 chez les patients à nouveau randomisés*, n (%) IC _{95%} p ajusté	0 (0,0) [0,0 ; 4,3]	69 (83,1) [73,3 ; 90,5] < 0,001
Succès selon le score PSI (score total ≤ 8 avec aucun item ayant un score > 1 à S12), n (%) IC _{95%} p ajusté	9 (4,1) [1,9 ; 7,6]	135 (60,8) [54,1 ; 67,3] < 0,001

* : Les patients initialement randomisés dans le groupe brodalumab et ayant un score sPGA = 0 ou 1 ont été à nouveau randomisés dans un groupe recevant le placebo ou dans celui de poursuite du traitement par brodalumab à la même dose. L'analyse du taux de succès thérapeutique selon l'échelle sPGA à la semaine 52 a été limitée aux patients ayant obtenu le succès à la semaine 12.

► Critères de jugement exploratoires

Autres critères évalués à la semaine 52 (critères exploratoires) :

A la semaine 52, dans le groupe de patients rerandomisés pour recevoir le brodalumab 210 mg (n = 470), le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 92,4 % (424/459) et le pourcentage de répondeurs PASI 100 a été de 58,4 % (268/459).

Résultats de la phase d'extension à long terme (semaine 120) :

A la semaine 120, dans le groupe des patients rerandomisés pour recevoir le brodalumab 210 mg (n = 470), le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 91,9 % (365/397) et le pourcentage de répondeurs PASI 100 a été de 63,7 % (253/397).

9.2.2 Etudes *versus* ustekinumab et *versus* placebo : AMAGINE 2 et 3

	Etudes AMAGINE 2 et 3
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du brodalumab et la tolérance à long terme versus placebo et ustekinumab chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo et comparateur actif, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	Idem AMAGINE 1
Critères de non inclusion	Idem AMAGINE 1
Groupes de traitement et déroulement de l'étude	Phase d'induction de 12 semaines : Après 30 jours de sélection, randomisation des patients dans les groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ brodalumab 140 mg (hors AMM) : dose de 140 mg aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, puis dose identique toutes les 2 semaines, ▪ brodalumab 210 mg : dose de 210 mg aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, puis dose identique toutes les 2 semaines,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ustekinumab (selon RCP) : <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 100 kg : dose initiale de 45 mg, puis 45 mg à S4, puis toutes les 12 semaines ○ ≥ 100 kg : dose initiale de 90 mg, puis 90 mg à S4, puis toutes les 12 semaines ▪ placebo, une dose de placebo aux semaines 0 (jour 1), 1 et 2, puis dose identique toutes les 2 semaines ou une dose initiale suivi d'une dose à S4, <p><u>Phase d'entretien du traitement de S12 à S266 (environ 5 ans) :</u></p> <p>A la semaine 12, les patients initialement randomisés dans l'un des 2 groupes brodalumab (140 mg ou 210 mg) ont été à nouveau randomisés, selon un ratio 2 :2 :2 :1, dans l'un des 4 groupes de traitement suivants (période d'entretien) avec une stratification sur le poids à S12, sur le traitement initial, et sur la réponse sPGA à S12 (score = 0 ou ≥ 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brodalumab 140 mg, toutes les 2 semaines, ▪ brodalumab 210 mg, toutes les 2 semaines, ▪ brodalumab 140 mg, toutes les 4 semaines, ▪ brodalumab 140 mg, toutes les 8 semaines. <p>Note : seule le schéma posologique validé par l'AMM (brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines) sera pris en compte.</p> <p>Les patients initialement randomisés dans le bras recevant le placebo ont reçu 210 mg de brodalumab toutes les 2 semaines à partir de la semaine 12.</p> <p>Les patients initialement randomisés dans le bras du comparateur actif ustekinumab ont poursuivi leur traitement jusqu'à la semaine 52 (période d'entretien). Puis, à la semaine 52, ils ont reçu 210 mg de brodalumab toutes les 2 semaines (phase d'extension).</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma de l'étude est divisé en quatre phases : Phase de sélection, Phase d'induction, Phase d'entretien et Phase d'extension. La phase de sélection commence à Jour 1. La phase d'induction se termine à la Semaine 12. À la Semaine 12, il y a une randomisation (R) avec un ratio de 2:2:1:1. Les groupes de traitement sont : 1) brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines, 2) brodalumab 140 mg toutes les 2 semaines, 3) ustekinumab, et 4) placebo. La phase d'entretien commence à la Semaine 12 et se termine à la Semaine 52. À la Semaine 52, il y a une seconde randomisation (R) avec un ratio de 2:2:1:1. Les groupes de traitement sont : 1) brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines, 2) brodalumab 140 mg toutes les 2 semaines, 3) brodalumab 140 mg toutes les 4 semaines, et 4) brodalumab 140 mg toutes les 8 semaines. La phase d'extension commence à la Semaine 52 et se termine à la Semaine 266. Les groupes de traitement pendant la phase d'extension sont : 1) brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines (pour le groupe brodalumab 210 mg de la phase d'induction), 2) brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines (pour le groupe placebo de la phase d'induction), et 3) brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines (pour le groupe ustekinumab de la phase d'induction).</p>
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<p>Versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12. ▪ Pourcentage de succès thérapeutique à la semaine 12 défini par l'obtention d'un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi). <p>Versus ustekinumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 100 (disparition complète des lésions) à la semaine 12 chez les patients traités par brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines et chez les patients traités par brodalumab à une posologie dépendante du poids (patients avec un poids ≤ 100 kg traités par brodalumab 140 mg et ceux avec un poids > 100 kg traités par brodalumab 210 mg)
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p>Versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 ▪ Pourcentage de répondeurs sPGA = 0 à la semaine 12 ▪ Pourcentage de répondeurs selon le questionnaire d'évaluation de la sévérité des symptômes à la semaine 12 <p>Versus ustekinumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe Brodalumab 140 mg: pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 ▪ Groupe Brodalumab 210 mg: pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 ▪ Groupe Brodalumab en fonction du poids (140 mg patients si poids ≤ 100 kg et 210 mg si poids > 100 kg : pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 <p>Note : ce dernier critère ne sera pas pris en compte dans la mesure où ce schéma posologique n'est pas conforme à l'AMM.</p> <p>Critères de la phase d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de succès thérapeutique (sPGA = 0 ou 1) à la semaine 52 chez les patients rerandomisés .

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Un échantillon de 1 800 patients était nécessaire pour démontrer une différence entre le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 dans les groupes brodalumab *versus* ustekinumab, en tenant compte d'une puissance d'au moins 90 %, de la méthode des tests multiples, et d'un risque alpha bilatéral de 0,05 partagé dans les 2 groupes d'analyse (un risque alpha bilatéral de 0,01 concernant les analyses *versus* placebo et un risque alpha bilatéral de 0,04 concernant les analyses *versus* ustekinumab).

Pour les comparaisons *vs.* ustekinumab, selon l'essai de phase II 20090062 d'étude de doses, les hypothèses étaient que le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 était de 60 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 55 % selon le poids du patient dans le groupe brodalumab et de 16 % dans le groupe ustekinumab.

Pour la phase d'entretien, un échantillon de 1 152 patients était nécessaire (sur 1 200 patients prévus initialement répartis dans les groupes brodalumab) pour être rerandomisés à la semaine 12 et démontrer une différence entre le pourcentage de patients répondant au traitement à la semaine 52, en tenant compte d'une puissance d'au moins 90 %, d'un taux de sortie annuel de l'étude de 15 %, d'un risque alpha bilatéral de 0,05 et en supposant un taux de succès thérapeutique selon l'échelle sPGA de 70 % dans le groupe brodalumab toutes les 2 semaines, de 55 % dans le bras brodalumab 140 mg toutes les 2 semaines, de 40 % dans le bras brodalumab toutes les 4 semaines et de 25 % dans le bras brodalumab 140 mg toutes les 8 semaines.

Analyse statistique

Cet essai avait 2 groupes d'analyse :

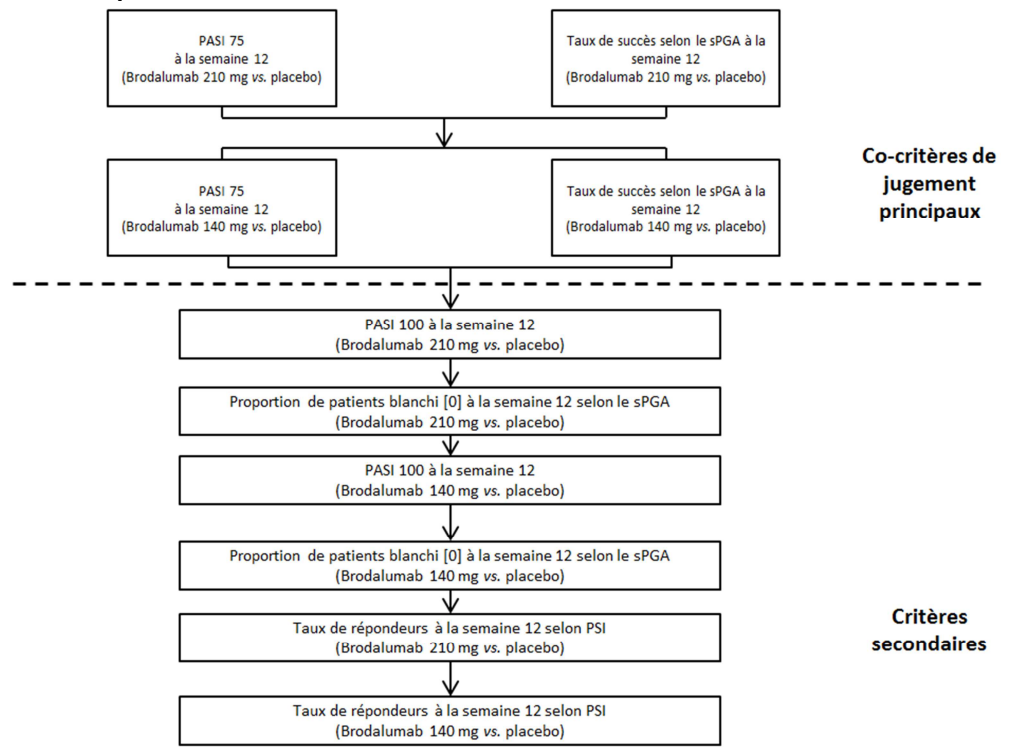
- *versus* placebo
- et *versus* ustekinumab.

Les 2 groupes d'analyse ont été testés en parallèle avec répartition du risque alpha (voir Taille de l'échantillon).

La première analyse était effectuée après que les patients aient terminé l'évaluation de la semaine 52. L'analyse finale était effectuée après que les patients aient terminé l'évaluation de la semaine 266 (5 ans).

Dans chaque groupe d'analyse, les co-critères principaux étaient évalués sur la population FAS (*Full Analysis Set* : ensemble des patients randomisés) par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

L'analyse des critères de jugement *versus* placebo était réalisée selon la séquence hiérarchique suivante :



L'analyse des critères de jugement *versus* ustekinumab était réalisée selon la séquence de tests hiérarchiques suivante :

Près de la moitié des patients inclus dans la phase d'entretien (47,3 %) a eu une réponse inadéquate au traitement et a eu recours au traitement de secours et n'a donc pas terminé la phase d'entretien.

La proportion des patients entrés dans la phase de secours à la semaine 52 était plus élevée dans les groupes brodalumab 140 mg toutes les 4 semaines (88,7 %) et 8 semaines (85,7 %) comparativement aux patients des autres groupes.

A l'issue de la semaine 52, 1 601 patients (87,4 %) étaient encore dans l'étude et 230 patients (12,6 %) l'avait arrêtée.

AMAGINE 3

Au cours de la phase d'induction, la cause d'arrêt de l'étude la plus fréquente a été le retrait du consentement : 1,0 % des patients des groupes ustekinumab et brodalumab et 2,2 % des patients du bras placebo. Le retrait du consentement était également la cause la plus fréquente d'arrêt de l'étude lors de la phase d'entretien : 1,0 % des patients des groupes ustekinumab, brodalumab 140 mg toutes les 4 semaines, brodalumab 140 mg toutes les 2 semaines et brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines et environ 2,0 % des patients des groupes placebo et brodalumab 140 mg toutes les 8 semaines.

► Caractéristiques des patients inclus

AMAGINE 2

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les différents groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de 44,6 ans et la majorité était des hommes (68,7 %).

Le score de sévérité PASI moyen était de $20,31 \pm 8,24$, les lésions couvrant en moyenne 27 % de la surface corporelle. Selon l'appréciation globale du médecin mesurée par le score sPGA, le psoriasis était modéré chez 54,3 % des patients, sévère chez 39,5 % des patients et très sévère chez 6,2 % des patients. Leur psoriasis évoluait depuis 18,6 ans en moyenne.

La majorité des patients (94,9 %) avait utilisé au moins un traitement du psoriasis avant l'inclusion, les traitements les plus fréquents étant des traitements topiques (83,7 %) ou systémiques ou la photothérapie (76,2 %). Le traitement systémique non biologique le plus courant était le méthotrexate (30,6 %), suivie par les rétinoïdes oraux (14,9 %) et la ciclosporine (10,6 %).

Un total 530 patients (28,9 %) a rapporté avoir reçu un traitement biologique avant l'inclusion, parmi lesquels 242 ont rapporté un précédent échec de traitement biologique. Les anti-TNF α étaient le traitement systémique biologique le plus fréquemment utilisé (467 patients sur 530) et la plupart des patients avait reçu au moins un précédent traitement biologique systémique (311 patients sur 530).

AMAGINE 3

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les différents groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de 44,8 ans et la majorité était des hommes (68,5 %).

Le score de sévérité PASI moyen était de $20,20 \pm 8,43$, les lésions couvrant en moyenne 28 % de la surface corporelle. Selon l'appréciation globale du médecin mesurée par le score sPGA, le psoriasis était modéré chez 62,1 % des patients, sévère chez 33,7 % des patients et très sévère chez 4,1 % des patients. Leur psoriasis évoluait depuis 17,7 ans en moyenne.

La majorité des patients (89,3 %) avait utilisé au moins un traitement du psoriasis avant l'inclusion : traitements topiques (77,7 %), traitements systémiques (54,9 %), photothérapie (40,0 %), traitements biologiques (26,1 %). Un échec à un précédent traitement systémique biologique a été rapporté chez 12 % des patients.

► **Co-critères de jugement principaux versus placebo évalués à la semaine 12 (analysés selon la séquence hiérarchique prédéfinie)**

Réponse PASI 75 à la semaine 12 :

Dans les deux études, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 a été plus important dans le groupe brodalumab 210 mg que dans le groupe placebo :

- **AMAGINE 2** : 86,3 % versus 8,1 % (p < 0,001)
- **AMAGINE 3** : 85,1 % versus 6,0 % (p < 0,001).

Succès thérapeutique (score sPGA = 0 ou 1) à la semaine 12 :

Dans les deux études, le pourcentage de répondeurs PGA = 0 ou 1 à la semaine 12 a été plus important dans le groupe brodalumab 210 mg que dans le groupe placebo :

- **AMAGINE 2** : 78,6 % versus 3,9 % (p < 0,001)
- **AMAGINE 3** : 79,6 % versus 4,1 % (p < 0,001).

► **Critères de jugement secondaires versus placebo évalués à la semaine 12 (analysés selon la séquence hiérarchique prédéfinie)**

Dans les deux études, pour l'ensemble des critères étudiés, le brodalumab 210 mg a montré sa supériorité par rapport au placebo (voir Tableau 4 pour IMAGINE 2 et Tableau 5 pour IMAGINE 3).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires versus placebo à la semaine 12 (étude AMAGINE 2)

	Placebo N = 309	Brodalumab 210 mg N = 612
Réponse PASI 100 à S12, n (%) IC _{95%} p ajusté	2 (0,6) [0,1 ; 2,3]	272 (44,4) [40,5 ; 48,5] < 0,001
Réponse sPGA = 0 à S12, n (%) IC _{95%} p ajusté	2 (0,6) [0,0 ; 2,3]	274 (44,8) [40,8 ; 48,8] < 0,001
Succès selon le score PSI (score total ≤ 8 avec aucun item ayant un score > 1) à S12, n (%) IC _{95%} p ajusté	21 (6,8) [4,3 ; 10,2]	414 (67,6) [63,8 ; 71,3] < 0,001

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaires versus placebo à la semaine 12 (étude AMAGINE 3)

	Placebo N = 315	Brodalumab 210 mg N = 624
Réponse PASI 100 à la semaine 12, n (%) IC _{95%} p ajusté	1 (0,3) [0,0 ; 1,8]	229 (36,7) [32,9 ; 40,6] < 0,001
Réponse sPGA = 0 à S12, n (%) IC _{95%} p ajusté	1 (0,3) [0,0 ; 1,8]	229 (36,7) [32,9 ; 40,6] < 0,001
Succès selon le score PSI (score total ≤ 8 avec aucun item ayant un score > 1) à S12, n (%) IC _{95%} p ajusté	20 (6,3) [3,9 ; 9,6]	382 (61,2) [57,3 ; 65,1] < 0,001

► Critère de jugement principal *versus* ustekinumab évalués à la semaine 12 (analysés selon la séquence hiérarchique prédéfinie)

Réponse PASI 100 à la semaine 12 :

Dans les deux études, le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 a été plus important dans le groupe brodalumab 210 mg que dans le groupe ustekinumab :

- **AMAGINE 2** : 44,4 % versus 21,7 % ($p < 0,001$)
- **AMAGINE 3** : 36,7 % versus 18,5 % ($p < 0,001$)

► Critères de jugement secondaires *versus* ustekinumab évalués à la semaine 12 (analysés selon la séquence hiérarchique prédéfinie)

Brodalumab 140 mg versus ustekinumab – réponse PASI 100 à la semaine 12 :

AMAGINE 2 : ce critère n'ayant pas atteint la significativité, les autres critères suivant la séquence hiérarchique n'ont pas été analysés.

AMAGINE 3 : ce critère ayant atteint la significativité, l'analyse des autres critères s'est poursuivie selon la séquence hiérarchique.

Brodalumab 210 mg versus ustekinumab – réponse PASI 75 à la semaine 12 :

AMAGINE 3 : le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été plus important dans le groupe brodalumab 210 mg (85,1 %) que dans le groupe ustekinumab (69,3 %) ($p = 0,007$).

► Résultats à la semaine 52 dans le groupe rerandomisé pour recevoir le brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines

Succès thérapeutique (sPGA = 0 ou 1) à la semaine 52 :

AMAGINE 2 :

Au cours de la phase d'entretien, le pourcentage de répondeurs sPGA = 0 ou 1 à la semaine 52 a été de 62,6 % chez les patients rerandomisés dans le groupe brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines (initialement traités par brodalumab 140 mg ou 210 mg toutes les 2 semaines lors de la phase d'induction). Ce pourcentage a été de 50,9 % chez les patients traités par ustekinumab depuis la phase d'induction jusqu'à la semaine 52.

AMAGINE 3 :

Au cours de la phase d'entretien, le pourcentage de répondeurs sPGA = 0 ou 1 à la semaine 52 a été de 60,8 % chez les patients rerandomisés dans le groupe brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines (initialement traités par brodalumab 140 mg ou 210 mg toutes les 2 semaines lors de la phase d'induction). Ce pourcentage a été de 54,5 % chez les patients traités par ustekinumab depuis la phase d'induction jusqu'à la semaine 52.

Réponse PASI 100 à la semaine 52 :

AMAGINE 2 :

Le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 52 a été de 56,0 % (94/168) chez les patients rerandomisés dans le groupe brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines et de 30,1 % (87/289) dans le groupe ustekinumab.

AMAGINE 3 :

Le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 52 a été de 52,6 % (90/171) chez les patients rerandomisés dans le groupe brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines et de 28,9 % (87/301) dans le groupe ustekinumab.

► Résultats de la phase d'extension à long terme dans chez les patients ayant reçu le brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines

AMAGINE 2 :

A la semaine 120, chez les patients ayant reçu le brodalumab 210 mg au cours de la phase d'extension (n = 1392), le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 88,4 % (689/779) et le pourcentage de répondeurs PASI 100 a été de 56,2 % (438/779).

A la semaine 120, chez les patients ayant reçu le brodalumab 210 mg au cours de la phase d'extension (n = 1392), le pourcentage de répondeurs sPGA = 0 ou 1 a été de 76,6 % (597/779) et le pourcentage de répondeurs sPGA = 0 a été de 56,2 % (438/779).

AMAGINE 3 :

A la semaine 108, chez les patients ayant reçu le brodalumab 210 mg au cours de la phase d'extension (n = 1403), le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 90,0 % (1003/1115) et le pourcentage de répondeurs PASI 100 a été de 59,5 % (663/1115).

A la semaine 108, chez les patients ayant reçu le brodalumab 210 mg au cours de la phase d'extension (n = 1403), le pourcentage de répondeurs sPGA = 0 ou 1 a été de 80,7 % (900/1115) et le pourcentage de répondeurs sPGA = 0 a été de 59,5 % (663/1115).

9.2.3 Qualité de vie

► AMAGINE 1

Dans l'étude AMAGINE 1, les patients ont été évalués selon le score d'anxiété et de dépression HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)⁷, analysé en tant que critère de jugement secondaire en dehors de la séquence hiérarchique prédéfinie.

A l'inclusion, le score moyen de dépression HADS était de $5,3 \pm 4,1$ et similaire entre les groupes de traitement. A la semaine 12, le score moyen de dépression HADS était de $3,4 \pm 3,4$ dans le groupe brodalumab 210 mg et de $5,5 \pm 4,4$ dans le groupe placebo.

A l'inclusion, le score moyen d'anxiété HADS était de $6,6 \pm 4,1$ et similaire entre les groupes de traitement. A la semaine 12, le score moyen de dépression HADS était de $4,9 \pm 3,7$ dans le groupe brodalumab 210 mg et de $6,2 \pm 4,4$ dans le groupe placebo.

► AMAGINE 2 et 3

Dans les études AMAGINE 2 et 3, la qualité de vie des patients (score DLQI) a été évaluée à l'aide du score DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) en tant que critère de jugement secondaire, en dehors de la séquence hiérarchique prédéfinie. Par conséquent, ces données sont à visée exploratoire.

AMAGINE 2 :

A la semaine 12, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 5 points du score DLQI a été de 88,4 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 82,8 % dans le groupe ustekinumab et 29,5 % dans le groupe placebo.

A la semaine 12, le pourcentage de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1, c'est à dire aucun impact du psoriasis dans leur vie quotidienne, a été de 60,8 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 44,3 % dans le groupe ustekinumab et 4,5 % dans le groupe placebo.

⁷ **DLQI (Dermatology Life Quality index)** : échelle d'évaluation de la qualité de vie du patient psoriasique basé sur un questionnaire comportant 10 questions sur l'impact du psoriasis sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente, sur sa profession, ses loisirs, son couple, sa vie sociale... Le résultat se situe entre 0 et 30 et plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. L'impact de la qualité de vie est considéré comme important pour des scores ≥ 10 .

AMAGINE 3 :

A la semaine 12, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 5 points du score DLQI a été de 86,7 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 84,6 % dans le groupe ustekinumab et 31,2 % dans le groupe placebo.

A la semaine 12, le pourcentage de patients ayant obtenu un score DLQI de 0 ou 1, c'est à dire aucun impact du psoriasis dans leur vie quotidienne, a été de 59,0 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 43,8 % dans le groupe ustekinumab et 7,0 % dans le groupe placebo.

9.2.4 Méta-analyse de comparaison indirecte

Cette étude avait pour objectif de comparer de manière indirecte, l'efficacité du brodalumab 210 mg à celle des autres traitements systémiques biologiques et à l'aprémilast, chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère. Les critères évalués ont été les pourcentages de patients ayant obtenu une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100.

La comparaison indirecte a été réalisée à la fois pour comparer les traitements lors de la phase d'induction (10 à 16 semaines selon les traitements considérés) et lors de la phase d'entretien (52 semaines).

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon un modèle Bayésien hiérarchique à effet aléatoire, avec une probabilité multinomiale et un lien probit a été développé pour les analyses simultanées des scores PASI.

Les articles recherchés devaient être publiés en anglais et porter uniquement sur des études cliniques randomisées et incluant des analyses en sous-groupes de patients naïfs ou précédemment traités par des traitements biologiques.

Seules les études ayant inclus des patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère ont été retenues. Les études ont été sélectionnées après recherche systématique dans la littérature.

Les traitements comparés dans la méta-analyse étaient les suivants :

- brodalumab 140 ou 210 mg toutes les 2 semaines,
- secukinumab 300 mg/mois,
- étanercept 25 mg 2 fois/semaine ou 50 mg/semaine ou 50 mg 2 fois/semaine,
- infliximab 5 mg/kg toutes les 8 semaines,
- adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines,
- ustekinumab (45 mg ou 90 mg toutes les 12 semaines),
- aprémilast 30 mg 2 fois/jour,
- ixekizumab 80 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines.

Ces traitements correspondent aux traitements indiqués dans le psoriasis en plaques modéré à sévère et aux posologies de l'AMM.

La durée de la période d'induction variait selon le traitement :

- 10 semaines pour l'infliximab,
- 12 semaines pour brodalumab, étanercept, ixekizumab, secukinumab et ustekinumab,
- 16 semaines pour l'adalimumab et l'aprémilast.

Les critères de jugement étaient :

- période d'induction : probabilité d'atteindre une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 ;
- période d'entretien la probabilité d'atteindre une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100.

Seuls les résultats pour les réponses PASI 75 et PASI 100 seront présentés.

Les valeurs obtenues dans les différentes études pour le groupe placebo apparaissant très variables d'une étude à l'autre, l'analyse principale a été faite après ajustement sur le risque basal du placebo

Résultats :

► Probabilité d'atteindre une réponse PASI 75 et PASI 100 à la fin de la période d'induction (critères principaux des études)

Après sélection des publications, 41 études randomisées portant sur 17959 patients ont été retenues pour l'analyse de la réponse PASI à la fin de la phase d'induction.

La probabilité d'atteindre une réponse PASI 75 ou PASI 100 a été plus importante avec le brodalumab 210 mg qu'avec les anti-TNF α (adalimumab, étanercept et infliximab), l'aprémilast et les inhibiteurs d'interleukines ustekinumab et secukinumab. Elle a été similaire lorsque le brodalimumab 210 mg a été comparé à l'ixekizumab (voir tableau 6).

Tableau 6 : Méta-analyse en réseau – Risk ratio de la probabilité d'atteindre une réponse PASI 75 ou PASI 100 lors de la phase d'induction (modèle ajusté sur le risque basal du placebo)

Traitement	Risk ratio brodalumab 210 mg versus comparateur, médiane (IC _{95%})	
	PASI 75	PASI 100
Adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines	1,31 [1,22 ; 1,42]	2,38 [1,94 ; 3,04]
Aprémilast 30mg 2 fois/jour	2,77 [2,39 ; 3,26]	13,31 [9,73 ; 18,73]
Etanercept 50 mg/semaine	2,2 [1,94 ; 2,53]	8,28 [6,17 ; 11,29]
Infliximab 5 mg/kg	1,1 [1,04 ; 1,17]	1,42 [1,17 ; 1,76]
Ixekizumab 80mg toutes les 2 semaines	1 [0,96 ; 1,04]	0,99 [0,84 ; 1,18]
Secukinumab 300 mg	1,08 [1,03 ; 1,13]	1,33 [1,12 ; 1,59]
Ustekinumab 45 mg	1,25 [1,18 ; 1,34]	2,11 [1,76 ; 2,6]
Ustekinumab 90 mg	1,19 [1,12 ; 1,28]	1,83 [1,5 ; 2,28]
Ustekinumab (selon RCP)	1,26 [1,19 ; 1,35]	2,14 [1,79 ; 2,6]

► Probabilité d'atteindre une réponse PASI 75 et PASI 100 à la fin de la période d'entretien (52 semaines)

Après sélection des publications, 5 études cliniques randomisées ayant évalué brodalumab, l'ustekinumab, le secukinumab et l'étanercept (50 mg 2 fois/semaine) ont été retenues pour l'analyse. Cependant, une étude a été exclue en raison de son faible effectif (n = 19).

A 52 semaines, le brodalumab a une probabilité d'atteindre une réponse PASI 75 ou PASI 100 plus élevée que l'ustekinumab, l'étanercept et le secukinumab (voir tableau 7).

Tableau 7 : Méta-analyse en réseau – Risk ratio des critères d'efficacité versus les autres traitements à 52 semaines (analyse principale)

Brodalumab 210 mg versus ↓	PASI 75 RR, IC _{95%}	PASI 90 RR, IC _{95%}	PASI 100 RR, IC _{95%}
Ustekinumab	1,27 [1,05 ; 1,94]	1,46 [1,1 ; 2,41]	1,9 [1,26 ; 3,46]
Secukinumab	1,10 [1,01 ; 1,41]	1,17 [1,03 ; 1,61]	1,32 [1,06 ; 2,02]
Etanercept	1,65 [1,11 ; 3,65]	2,11 [1,23 ; 5,34]	3,31 [1,58 ; 10]

09.3 Tolérance

► Données issues des études

Le laboratoire a fourni les données de tolérance poolées des 3 études de phase III AMAGINE 1, 2 et 3 et d'une étude de phase II et de son extension en ouvert.

▪ Phase d'induction de 12 semaines :

Dans ces études, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours de la période d'induction de 12 semaines ont été similaires dans les groupes brodalumab et ustekinumab : rhinopharyngite (6,8 % dans le groupe brodalumab *versus* 5,5 % dans le groupe ustekinumab), infection des voies respiratoires supérieures (5,3 % *versus* 5,9 %), céphalée (4,8 % *versus* 3,8 %), arthralgie (4,8 % *versus* 2,4 %), fatigue (2,5 % *versus* 2,6 %), prurit (2,3 % *versus* 2,0 %), douleur oropharyngée (2,1 % *versus* 1,3 %), hypertension (2,1 % dans les 2 groupes) et diarrhée (2,0 % *versus* 0,8 %). Les mêmes EI ont été observés jusqu'à la semaine 52 et pendant la phase d'extension (environ 2 ans de traitement).

L'incidence des EI graves a été faible et similaire dans tous les groupes de traitement : 1,3 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 1,0 % dans le groupe ustekinumab et 1,7 % dans le groupe placebo.

L'incidence des EI ayant conduit à la sortie de l'étude au cours de la phase d'induction a été comparable entre les groupes de traitement : 0,9 % dans le groupe brodalumab 210 mg, 0,5 % dans le groupe ustekinumab et 0,6 % dans le groupe placebo.

▪ Phase d'entretien jusqu'à la semaine 52 :

Les événements indésirables rapportés au cours de la phase d'entretien ont été similaires à ceux rapportés lors de la phase d'induction (exprimés en nombre d'EI pour 100 patients-année) : rhinopharyngite (21,6 dans le groupe brodalumab *versus* 23,2 dans le groupe ustekinumab), infection des voies aériennes supérieures (20,0 *versus* 25,3), arthralgie (13,1 *versus* 11,5), céphalées (12,7 *versus* 10,9), prurit (4,9 *versus* 5,5), dorsalgie (6,7 *versus* 6,5), hypertension (5,3 *versus* 6,9), toux (5,5 *versus* 5,3), douleur oropharyngée (4,0 *versus* 4,4), diarrhée (4,4 *versus* 4,2) et fatigue (5,9 *versus* 6,3).

L'incidence des EI graves a été de 9,6 pour 100 patients-année dans le groupe brodalumab 210 mg (depuis le début de l'étude) et de 8,5 pour 100 patients-année dans le groupe ustekinumab.

L'incidence des EI ayant conduit à la sortie de l'étude a été de 3,5 pour 100 patients-année dans le groupe brodalumab (depuis le début de l'étude) et de 1,4 pour 100 patients-année dans le groupe ustekinumab.

▪ Phase d'extension (arrêt des études après environ 2 ans) :

Le profil des EI rapportés chez les patients traités par brodalumab 210 mg à l'arrêt des études a été similaire à celui observé lors des phases d'induction et d'entretien.

L'incidence des EI a été de 346,5 pour 100 patients-année, l'incidence des EI graves de 7,5 pour 100 patients-année, et l'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude de 1,9 pour 100 patients-année.

▪ EI d'intérêt particulier :

Maladie de Crohn :

Une aggravation de la maladie de Crohn a été observée avec le brodalumab dans des études pour le développement clinique du brodalumab dans la maladie de Crohn. De ce fait, aucun patient atteint de maladie de Crohn n'a été inclus dans les études dans le psoriasis en plaques. Par conséquent, cet EI n'a pas été rapporté dans ces études. La maladie de Crohn est une contre-indication du brodalumab (voir RCP).

Neutropénies :

Au cours de la période d'induction, il a été rapporté une neutropénie chez 6,8 % des patients du groupe brodalumab, 3,3 % des patients du groupe ustekinumab et 3,6 % des patients du groupe placebo. Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 0,4 % des patients traités par brodalumab toutes doses confondues. La plupart étaient transitoires et non associées dans le temps avec des infections graves. Au cours des phases d'entretien et d'extension, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des neutropénies de grade 3 ou 4 dans les groupes brodalumab.

Anticorps anti-brodalumab :

L'incidence des anticorps se liant au brodalumab a été de 2,7 %, cependant, aucun patient n'a développé d'anticorps anti-brodalumab neutralisants au cours des études dans le psoriasis.

► **Données issues du RCP**

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) mentionnés dans le RCP sont :

- Infections : grippe, dermatophytoses
- Neutropénie
- Céphalée
- Douleur oropharyngée
- Diarrhée, nausées
- Arthralgie, myalgie
- Fatigue
- Réactions au site d'injection (y compris érythème, douleur, prurit, ecchymose, hémorragie).

« Description de certains effets indésirables

Infections

Au cours des 12 semaines de la phase contrôlée *versus* placebo des essais cliniques menés dans le traitement du psoriasis en plaques, des infections ont été rapportées chez 25,4 % des patients traités par Kyntheum, contre 23,4 % des patients recevant le placebo. La majorité des infections concernait des cas de rhinopharyngite, d'infection des voies aériennes supérieures, de pharyngite, d'infections de l'appareil urinaire, de bronchite et de grippe, qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Des infections graves ont été observées chez 0,5 % des patients traités par Kyntheum et chez 0,2 % des patients recevant le placebo. Un nombre élevé d'infections fongiques, notamment de candidoses cutanées et des muqueuses non graves, a été observé dans le groupe recevant Kyntheum comparé au groupe recevant le placebo (1,8 % contre 0,9 %, respectivement). Un cas grave de méningite à cryptocoque et un cas grave d'infection à coccidioïdes ont été observés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4⁸).

Jusqu'à la semaine 52, le taux d'événements ajustés en fonction de l'exposition (par 100 patients-années) pour les infections était de 114,6 dans le groupe recevant Kyntheum et de 118,1 dans le groupe recevant l'ustekinumab. Le taux d'événements ajustés en fonction de l'exposition (par 100 patients-années) pour les infections graves était de 1,3 dans le groupe recevant Kyntheum et de 1,0 dans le groupe recevant l'ustekinumab.

Neutropénie

Au cours des 12 semaines de la phase contrôlée *versus* placebo des essais cliniques, des cas de neutropénie ont été rapportés chez 0,8 % des patients traités par Kyntheum, contre 0,5 % des patients recevant le placebo. La plupart des cas de neutropénie associée à Kyntheum observés étaient d'intensité légère, transitoire et réversible.

Des cas de neutropénie de grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4 % des patients recevant Kyntheum, contre 0,2 % des patients recevant l'ustekinumab et aucun des patients recevant le placebo. Aucune infection grave n'a été associée à ces neutropénies.

⁸ Du RCP.

Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre le brodalumab sont apparus chez 2,7 % (122/4 461) des patients traités par Kyntheum jusqu'à 52 semaines au cours des essais cliniques dans le psoriasis (0,3% de ces patients présentaient des anticorps anti-brodalumab à l'inclusion). Parmi ces patients, aucun ne présentait d'anticorps neutralisants.

Aucune preuve de modification du profil pharmacocinétique, de la réponse clinique ni du profil de sécurité n'a été associée au développement d'anticorps anti-brodalumab. »

Dans la rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi », il est fait mention de cas de comportements et d'idées suicidaires, comprenant des cas de suicide, qui ont été rapportés chez des patients traités par KYNTHEUM. La majorité des patients présentant un comportement suicidaire avait des antécédents de dépression et/ou de comportements ou d'idées suicidaires. Aucune relation de cause à effet n'a été établie entre le traitement par Kyntheum et le risque accru de comportements et d'idées suicidaires. Toutefois, ce risque fait l'objet d'une surveillance dans le Plan de gestion des risques (voir ci-après).

Plan de gestion des risques

Un Plan de gestion des risques a été mis en œuvre pour KYNTHEUM. Dans la version du 19 mai 2017, les risques identifiés et potentiels importants font l'objet d'une surveillance particulière, ainsi que les données manquantes importantes :

Risques identifiés importants :

- Infections
- Aggravation de la maladie de Crohn active
- Neutropénie.

Risques potentiels importants :

- Idées et comportements suicidaires
- Evènement cardiaque majeur (MACE)
- Malignité
- Réaction d'hypersensibilité.

Données manquantes :

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Patients pédiatriques
- Patients gériatriques
- Patients avec une insuffisance rénale
- Patients avec une insuffisance hépatique
- Selon l'origine ethnique du patient
- Patients récemment vaccinés.

Les infections, les idées et comportements suicidaires, les événements cardiaques majeurs et la malignité doivent être étudiés dans une étude observationnelle.

Une méta-analyse doit analyser les données recueillies grâce au questionnaire C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) lors d'études cliniques à venir et portant sur le risque de développer des idées et des comportements suicidaires.

09.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du brodalumab 210 mg (injection sous-cutanée aux semaines 0, 1 et 2 puis toutes les 2 semaines) ont été évaluées dans 3 études de phase III, randomisées en double aveugle, dont une étude *versus* placebo (étude AMAGINE 1) et deux études de protocole identique *versus* placebo et ustekinumab utilisé selon le schéma posologique validé par l'AMM (études AMAGINE 2 et 3) chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Ces études ont comporté une phase d'induction de 12

semaines suivie d'une phase d'entretien puis d'une extension à long terme jusqu'à 5 ans. Ces trois études ont été arrêtées prématurément après 3 ans de traitement. Les données à 120 semaines pour AMAGINE 1 et 2 et 108 semaines pour AMAGINE 3 sont disponibles. La dose de brodalumab 140 mg a également été étudiée dans ces études mais n'a pas été retenue dans l'AMM.

Dans les trois études, à l'issue de la phase d'induction, le brodalumab 210 mg a été supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur les deux co-critères de jugement avec des pourcentages de répondeurs respectivement dans les études AMAGINE 1, 2 et 3 de :

- PASI 75 : 83,3 %, 86,3 % et 85,1 % dans le groupe brodalumab *versus* 2,7 %, 8,1 % et 6,0 % dans le groupe placebo ;
- sPGA = 0 ou 1 (lésions blanchies ou presque blanchies) : 75,7 %, 78,6 % et 79,6 % dans le groupe brodalumab 210 mg *versus* 1,4 %, 3,9 % et 4,1 % dans le groupe placebo.

La supériorité du brodalumab par rapport au placebo a également été démontrée :

- sur la réponse PASI 100 (disparition complète des lésions) : 41,9 %, 44,4 % et 36,7 % *versus* 0,5 %, 0,6 % et 0,6 % respectivement dans les études AMAGINE 1, 2 et 3 et
- sur la réponse sPGA = 0 (patients blanchis) : 41,9 %, 44,8 % et 36,7 % *versus* 0,5 %, 0,6 % et 0,3 %.

Le brodalumab a été supérieur à l'ustekinumab ($p < 0,001$) pour lequel le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 (critère de jugement principal pour la comparaison à l'ustekinumab) a été de 21,7 % dans AMAGINE 2 et de 18,5 % dans AMAGINE 3 et le pourcentage de répondeurs PASI 75 a été de 69,3 % dans AMAGINE 3. La comparaison à l'ustekinumab pour la réponse PASI 75 n'a pu être faite dans l'étude AMAGINE 2 en raison de la procédure d'analyse hiérarchique des critères de jugement.

Les résultats exploratoires de la phase d'entretien et de la phase d'extension suggèrent le maintien de l'efficacité du brodalumab 210 mg après environ 2 ans de traitement.

La qualité de vie ne faisait pas partie de la séquence hiérarchique pour l'évaluation des critères de jugement secondaire, par conséquent, ces résultats ne peuvent être retenus.

Les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (méthode Bayésienne hiérarchique) sont cohérents avec les résultats des études AMAGINE 2 et 3 qui ont démontré la supériorité du brodalumab par rapport à l'ustekinumab, et suggèrent une efficacité du brodalumab comparable à celle de l'ixekizumab et du secukinumab.

Le profil de tolérance du brodalumab 210 mg a été similaire à celui observé avec l'ustekinumab. Les événements indésirables les plus fréquents avec le brodalumab 210 mg après 12 semaines de traitements ont été : rhinopharyngite (6,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (5,3 %), céphalée (4,8 %), arthralgie (4,8 %), fatigue (2,5 %), prurit (2,3 %), douleur oropharyngée (2,1 %), hypertension (2,1 %) et diarrhée (2,0). Ce profil est resté inchangé au cours des phases d'entretien et d'extension.

Un plan de gestion des risques a été mis en place avec la surveillance notamment des infections, des idées et comportements suicidaires, des événements cardiaques majeurs et de la malignité. En raison de l'observation d'aggravation de la maladie de Crohn dans les études du brodalumab dans la maladie de Crohn, le brodalumab est contre-indiqué chez les patients atteints de cette maladie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de KYNTHEUM sur la morbi-mortalité qui peut être qualifié d'important. En raison de l'effet suspensif des traitements du psoriasis en plaques et de la chronicité de cette maladie, KYNTHEUM est susceptible d'être administré au long cours, par conséquent, des données d'efficacité et de tolérance à long terme sont nécessaires pour vérifier le maintien de l'efficacité à long terme et confirmer le bon profil de tolérance observé à court terme.

L'impact sur la sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré par des données robustes.

En conséquence, KYNTHEUM apporte au même titre que les autres anti-IL17 une réponse au besoin de santé médical identifié incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement.

09.5 Programme d'études

Deux études préliminaires de phase III dans le rhumatisme psoriasique sont terminées. Des discussions pour compléter ces études préliminaires avec d'autres études de phase III sont en cours.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

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

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

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

L'aprémilast peut être utilisé en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Les données cliniques disponibles pour l'aprémilast ne permettent pas de le situer par rapport aux traitements systémiques biologiques.

Les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab), l'ustekinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 et le secukinumab et l'ixekizumab inhibiteurs de l'IL-17, doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

Le brodalumab est un nouvel immunosuppresseur inhibiteur de l'interleukine IL-17 (via l'inhibition du récepteur A de l'IL-17) 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 brodalumab, KYNTHEUM 210 mg est à réserver au

traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Compte tenu du « risque potentiel important », mentionné dans le PGR de KYNTHEUM, de réactions d'hypersensibilité avec le brodalumab administré par voie sous-cutanée, la Commission de la transparence conseille, comme pour les autres traitements biologiques, de réaliser la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

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

► Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.

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

► Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du brodalumab, KYNTHEUM 210 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie,
- mais de sa faible prévalence,
- du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la qualité de la démonstration de l'efficacité du brodalumab et de son impact en termes de morbi-mortalité pouvant être qualifié d'important,
- mais des doutes sur la transposabilité des résultats en termes d'efficacité et de tolérance du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- de l'absence de comparaison directe au secukinumab, à l'ixekizumab et à l'infliximab, KYNTHEUM 210 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie 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.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 210 mg, 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.

011.3 Population cible

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

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication. Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3 %) issue de la littérature.

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

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

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

► Demandes de données

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

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

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

La Commission souhaite :

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