



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 6 NOVEMBRE 2019

risankizumab
SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans une indication restreinte au traitement des formes chroniques sévères du 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport au sécukinumab.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

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

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

Les traitements biologiques sont réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis, 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.

L'adalimumab (anti-TNF α) et l'ustekinumab (anti-IL12/23) sont les traitements biologiques de première intention, viennent ensuite les autres anti-TNF α (étanercept, infliximab) ou les autres anti-interleukines [secukinumab et ixekizumab (anti-IL17), brodalumab (anti-récepteur de l'IL17) et le guselkumab (anti-IL23)].

La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie mais il montre des résultats très inférieurs à ceux des biothérapies.

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 :

SKYRIZI (risankizumab) est un nouvel anti-IL23 à réserver à 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.

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« SKYRIZI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »
SMR	<p>Important 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. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes pourcentage de disparitions complètes ou presque complètes des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) et du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52, - de la non-infériorité du risankizumab par rapport au secukinumab (COSENTYX) sur le pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16, - d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines, - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines), <p>SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</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	SKYRIZI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SKYRIZI est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</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>Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p>
Population cible	Le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par SKYRIZI peut être estimé à moins de 10 000 par an.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Médicament d'exception.</p> <p>► Autres demandes La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude M16-766 en cours.</p>

01 CONTEXTE

Le laboratoire demande l'inscription de SKYRIZI 75 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités dans une indication restreinte de l'AMM au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte, défini par :

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

Cette indication correspond à l'indication actuellement remboursable des médicaments biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal qui inhibe spécifiquement l'interleukine IL-23 et de ce fait, l'activation et la cascade de production des cytokines (IL22, IL17A, IL17F) qui participent à la prolifération des kératinocytes à l'origine du psoriasis. Actuellement, un autre inhibiteur de l'IL23 est disponible dans cette indication, le guselkumab (TREMIFYA).

02 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'aprémilast, les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement. Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert.

Le risankizumab, inhibiteur de la voie de l'interleukine IL23, contribue à la couverture du besoin au même titre que les autres traitements systémiques biologiques.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI sont les autres traitements systémiques biologiques ayant une indication dans le psoriasis en plaques.

Spécialité Spécialité Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunosuppresseurs anti-TNFα					
ENBREL Etanercept <i>Pfizer</i> Et biosimilaires	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
HUMIRA Adalimumab <i>Abbvie</i> Et biosimilaires	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	22/06/2016 (révision)	SMR <u>important</u> 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
REMICADE Infliximab <i>MSD</i> Et biosimilaires	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	<u>Partage de l'ASMR III</u> d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui

Immunosuppresseurs inhibiteurs d'interleukines

<p>STELARA Ustekinumab (anti IL12/IL23) <i>Janssen-Cilag</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).</p>	<p>16/03/2016 (renouvellement d'inscription)</p>	<p><u>SMR important</u>, chez l'adulte, dans le traitement du 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 est <u>insuffisant</u>.</p>	<p align="center">Sans objet</p>	<p align="center">Oui</p>
<p>COSENTYX Secukinumab (anti-IL17) <i>Novartis Pharma</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>	<p>05/10/2016 (nouvel examen)</p>	<p><u>SMR 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>et aux posologies de l'AMM. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>	<p><u>ASMR IV</u> par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 align="center">Oui</p>
<p>TALTZ Ixekizumab (anti-IL17) <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><u>SMR 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><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 align="center">Oui</p>
<p>KYNTHEUM Brodalumab (anti-IL17)</p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p>	<p>04/04/2018 (inscription)</p>	<p><u>SMR 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 	<p><u>ASMR V</u> par rapport à COSENTYX et TALTZ chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p>	<p align="center">Oui</p>

<i>Léo Pharma</i>			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.	- 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.	
TREMFYA Guselkumab (anti-IL23) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/10/2018 (inscription)	<u>SMR 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 insuffisant.	<u>ASMR V</u> par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.	Oui

03.1 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 et biosimilaires, HUMIRA et biosimilaires, REMICADE, et biosimilaires), et les inhibiteurs d'interleukines (STELARA, COSENTYX, TALTZ, KYNTHEUM et TREMFYA) sont les comparateurs cliniquement pertinents.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui (préciser date de début)/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Etats-Unis	Oui (Avril 2019)	SKYRIZI est un inhibiteur d'interleukines-23 indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ou de la photothérapie.
Japon	Oui (Mai 2019)	Traitement du psoriasis vulgaire, rhumatisme psoriasique, psoriasis pustuleux généralisé, psoriasis érythrodermie chez les patients adultes qui ont répondu de manière inadéquate aux thérapies conventionnelles chez : <ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant une réponse inadéquate à la photothérapie et autres traitements systémiques (à l'exception des biologiques) et ayant des éruptions cutanées affectant plus de 10% de la surface corporelle - Les patients présentant des éruptions cutanées intractables, des symptômes articulaires ou des pustules
Canada	Oui (Mai 2019)	SKYRIZI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ou de la photothérapie.
Allemagne	Oui (Juin 2019)	SKYRIZI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
Royaume-Uni	Evaluation en cours	-
Italie	Evaluation en cours	-
Pays-Bas	Evaluation en cours	-

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SKYRIZI repose principalement sur 5 études cliniques de phase III réalisées chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère :

- une étude de supériorité **versus placebo** randomisée, en double-aveugle, multicentrique (étude IMMhance) ;
- 2 études de supériorité de schéma identique **versus placebo et ustekinumab**, randomisées, en double-aveugle, multicentriques (études UltIMMa-1 et UltIMMa-2¹) ;
- une étude de supériorité **versus adalimumab**, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (étude IMMvent) ;
- une étude de non-infériorité **versus sécukinumab**, randomisée, ouverte, multicentrique (étude M16-766).

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau ayant pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance, et l'impact sur la qualité de vie du risankizumab par rapport à l'ensemble des traitements biologiques disponibles (ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, tildrakizumab, adalimumab, etanercept et infliximab).

05.1 Efficacité

5.1.1 Etude IMMhance versus placebo

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du risankizumab par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère stable, diagnostiqué au moins 6 mois avant la première administration du traitement de l'étude et défini comme suit aux moments du diagnostic et de l'inclusion :

- atteinte de la surface corporelle $\geq 10\%$ (BSA) et
- score PASI² ≥ 12 et
- score global de sévérité de la maladie évalué par le médecin (sPGA³) ≥ 3

Les patients devaient être éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Les patients inclus ont été randomisés selon un ratio 4:1 respectivement dans les groupes risankizumab et placebo.

Dans le groupe risankizumab, les patients ont reçu une dose de 150 mg sous forme de deux seringues pré-remplies de 75 mg administrées par voie sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 16.

Deux co-critères de jugement principaux ont été évalués après 16 semaines de traitements :

- pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16,

¹ Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392:650-661.

² **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). La désignation PASI 90, correspond à une diminution d'au moins 90 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion.

³ **sPGA (Static Physician's Global Assessment)** : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un sPGA :

- blanchi (sPGA 0) ; défini par l'absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles,
- presque blanchi (sPGA 1) ; défini par des plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5% des lésions ou une surélévation minimale par rapport au niveau de la peau normale.

- pourcentage de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions à la semaine 16, (sPGA = 0 ou 1).

Les critères de jugement secondaires ont été évalués selon la séquence hiérarchique suivante :

- Co-critères de jugement principaux évalués simultanément
- Critères de jugement secondaires :
 1. pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 16
 2. pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 100 à la semaine 16
 3. pourcentage de patients ayant obtenu un score sPGA 0 à la semaine 16
 4. pourcentage de patients ayant obtenu un score DLQI⁴ (0 ou 1) à la semaine 16.

Dans une deuxième partie de l'étude, les patients du groupe risankizumab ayant obtenu un score sPGA (0 ou 1) à la semaine 28 (répondeurs) ont été à nouveau randomisés, selon un ratio 1:2, dans l'un des groupes de traitement suivants et l'aveugle était maintenu vis-à-vis du traitement reçu par les patients :

- Groupe risankizumab 150 mg
- Groupe placebo

Les patients ont été suivis jusqu'à la semaine 104 (dernière administration des traitements à la semaine 88).

Le critère de jugement principal de cette deuxième partie de l'étude était le pourcentage de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions à la semaine 52 (sPGA = 0 ou 1).

Résultats :

► Effectifs

1^{ère} partie de l'étude :

Un total de 507 patients a été randomisé (population ITT) :

- 407 dans le groupe risankizumab,
- 100 dans le groupe placebo.

Les arrêts prématurés de l'étude au cours de cette partie ont concerné 7 patients (1,4 %). La principale raison de sortie de l'étude au cours de la partie A était la perte de vue des patients, et concernait : 3 patients (0,6 %) dont 2 dans le groupe risankizumab (0,5 %) et 1 (1 %) dans le groupe placebo.

⁴ **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** : ce questionnaire a pour but d'évaluer l'impact des problèmes de peau sur leur qualité de vie des patients au cours des 7 derniers jours précédant la réalisation du questionnaire.

Le questionnaire DLQI comporte dix questions se reportant aux répercussions de la pathologie cutanée sur 6 domaines :

- symptômes et perception de soi (questions 1 et 2),
- activités quotidiennes (questions 3 et 4),
- loisirs (questions 5 et 6),
- travail et études (question 7),
- interactions sociales et vie sexuelle (questions 8 et 9)
- traitement (question 10).

Pour chaque question, le patient dispose de cinq possibilités de réponse :

- énormément,
- beaucoup,
- un peu,
- pas du tout
- non concerné.

A chaque réponse est attribué un score de 0 (pas du tout ou non pertinent) à 3 (énormément). Le score final DLQI correspond à la somme des scores obtenus à chaque question et varie selon :

- $0 \leq \text{DLQI} \leq 1$: aucun impact sur la vie du patient,
- $1 < \text{DLQI} \leq 5$: faible impact sur la vie du patient,
- $5 < \text{DLQI} \leq 10$: impact modéré sur la vie du patient,
- $10 < \text{DLQI} \leq 20$: impact important sur la vie du patient,
- $20 < \text{DLQI} \leq 30$: impact extrêmement important sur la vie du patient.

Un total de 500 patients a terminé la première partie de l'étude :

- 403 dans le groupe risankizumab,
- 97 dans le groupe placebo.

Deuxième partie de l'étude :

A la semaine 28, les patients du groupe risankizumab ayant obtenu un score sPGA de 0 ou 1 (n = 336) ont été re-randomisés. La population ITT était constituée de :

- 111 patients dans le groupe risankizumab,
- 225 patients dans le groupe placebo.

▸ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient âgés de 49,2 ans en moyenne, principalement de sexe masculin (70,2 %).

Ils avaient un score PASI moyen de 20,16 (\pm 8,09), une surface corporelle atteinte de 26,1 (\pm 17,46), un score sPGA modéré dans 78,9 % des cas et sévère dans 21,1 % des cas.

Une majorité de patients avaient déjà reçu un traitement systémique biologique (55,4 %), 46,0 % avaient reçu un traitement systémique non biologique, 35,1 % avaient un antécédent de traitement par photochimiothérapie ou photothérapie, 27,2 % étaient naïfs de tout traitement systémique et 17,9 % étaient naïfs de tout traitement (autre que les traitements topiques).

▸ Critères de jugement principal (population ITT)

- Partie A1 : co-critères de jugement principaux

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab (73,2 %) que dans le groupe placebo (2,0 %), avec une différence moyenne ajustée de 70,8 % (IC_{95%} = [65,7 ; 76,0], $p < 0,001$).

Le pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab (83,5 %) que dans le groupe placebo (7,0 %), avec une différence moyenne ajustée de 76,5 % (IC_{95%} = [70,4 ; 82,5], $p < 0,001$).

- Partie B : critère de jugement principal

Pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1) à la semaine 52 :

Chez les patients répondeurs sPGA de 0 ou 1 à la semaine 28 sous risankizumab, le pourcentage de patients ayant maintenu une réponse sPGA (0 ou 1) à la semaine 52 a été de 87,4 % dans le groupe des patients répondeurs re-randomisés pour recevoir du risankizumab (traitement continu par risankizumab) *versus* 61,3 % dans le groupe des patients répondeurs re-randomisés pour recevoir le placebo, soit une différence moyenne ajustée de 25,9 % (IC_{95%} = [17,3 ; 34,6], $p < 0,001$) en faveur du retraitement par risankizumab.

▸ Critères de jugement secondaires

- Partie A1 (selon la séquence hiérarchique)

Le risankizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires selon la séquence hiérarchique prédéfinie (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Critères de jugement secondaires de la partie A1 classés selon la séquence hiérarchique (population ITT A1) - Etude IMMhance

Ordre hiérarchique des critères de jugement secondaires	Placebo (n = 100) n (%)	Risankizumab (n = 407) n (%)	Différence ajustée* (%)	IC _{95%}	p
1. PASI 75 à S16	8 (8,0)	361 (88,7)	80,6	[74,5 ; 86,6]	< 0,001
2. PASI 100 à S16	1 (1,0)	192 (47,2)	45,5	[40,3 ; 50,8]	< 0,001
3. sPGA 0 à S16	1 (1,0)	189 (46,4)	44,8	[39,5 ; 50,0]	< 0,001
4. DLQI (0 ou 1) à S16	3 (3,0)	266 (65,4)	62,1	[56,4 ; 67,9]	< 0,001

PBO : placebo ; RZB : risankizumab

*Différence ajustée selon les facteurs de stratification de la randomisation.

➤ Partie B (selon la séquence hiérarchique)

Pourcentage de répondeurs sPGA 0/1 à la semaine 104

Chez les répondeurs sPGA (0 ou 1) sous risankizumab à la semaine 28, le pourcentage de patients ayant maintenu un score sPGA (0 ou 1) à la semaine 104 a été de 81,1 % dans le groupe de patients répondeurs re-randomisés pour recevoir du risankizumab (traitement continu par risankizumab) versus 7,1 % dans le groupe de patients répondeurs re-randomisés pour recevoir le placebo, soit une différence 73,9 points (IC_{95%} = [66,0 ; 81,9], p<0,001).

5.1.2 Etudes UltIMMa-1 et UltIMMa-2 versus placebo et ustekinumab

En raison de leurs schémas identiques, les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2 sont présentées conjointement.

Références	UltIMMa-1	UltIMMa-2
	Versus placebo et ustekinumab	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02684370	N° d'enregistrement : NCT02684357 <small>Erreur ! Signet non défini.</small>
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de comparer le risankizumab à l'ustekinumab, et au placebo, chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.	
Type de l'étude	Etudes de phase III, de supériorité, multicentriques, randomisées, internationales, en double-aveugle. <u>Critères de stratification à la randomisation :</u> - le poids (≤ 100 kg vs. > 100 kg), - l'utilisation antérieure d'un anti-TNFα (0 vs. ≥1).	
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Date de la première visite du premier patient inclus</u> : 24/02/2016 ▪ <u>Date de la dernière visite du dernier patient</u> : 18/09/2017 ▪ <u>Cadres et lieux de l'étude</u> : Au total, 506 patients ont été inclus au travers de 79 centres répartis dans 8 pays (Australie, Canada, République Tchèque, France, Allemagne, Japon, Corée, et Etats-Unis). ▪ En France, 15 patients ont été inclus dans 2 centres. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Date de la première visite du premier patient inclus</u> : 01/03/2016 ▪ <u>Date de la dernière visite du dernier patient</u> : 04/09/2017 ▪ <u>Cadres et lieux de l'étude</u> : Au total, 491 patients ont été inclus au travers de 64 centres répartis dans 10 pays (Autriche, Belgique, Canada, France, Allemagne, Mexique, Pologne, Espagne, Portugal et Etats-Unis). ▪ En France, 21 patients ont été inclus dans 3 centres.
<u>Durée de l'étude</u> : La durée totale de l'étude était de 52 semaines, à l'issue desquelles les patients pouvaient mettre fin à leur participation à l'étude ou être inclus dans une étude d'extension ouverte (Etude M15-997) à condition qu'ils répondent aux critères d'éligibilité de l'étude et qu'ils souhaitent continuer à bénéficier du traitement.		

Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans ▪ Psoriasis en plaques chronique (± associé un rhumatisme psoriasique) d'intensité modérée à sévère, stable, diagnostiqué au moins 6 mois avant la première administration du traitement de l'étude et défini comme suit aux moments du diagnostic et de l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> ○ Atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % (BSA) et ○ Score PASI⁵ ≥ 12 et ○ Score global de sévérité de la maladie évalué par le médecin (sPGA⁶, <i>Static Physician's Global Assessment</i>) ≥ 3 ▪ Eligibilité à un traitement systémique ou à la photothérapie. Eligibilité à un traitement par ustekinumab en accord avec les éléments décrits dans l'AMM européenne du produit.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres types de psoriasis (psoriasis en gouttes, psoriasis érythrodermique ou psoriasis pustuleux) ▪ Psoriasis possiblement induit par un traitement médicamenteux (y compris une exacerbation du psoriasis par les bêta-bloquants, les inhibiteurs des canaux calciques ou le lithium) ▪ Maladies inflammatoires actives en cours, autres que le psoriasis en plaques et l'arthrite psoriasique Antécédent de traitement par risankizumab ou ustekinumab ⁷
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet.

⁵ **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). La désignation PASI 90, correspond à une diminution d'au moins 90 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion.

⁶ **sPGA (Static Physician's Global Assessment)** : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un sPGA :

- blanchi (sPGA 0) ; défini par l'absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles,
- presque blanchi (sPGA 1) ; défini par des plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5% des lésions ou une surélévation minimale par rapport au niveau de la peau normale.

⁷ Traitements antérieurs :

Médicaments ou classes de médicaments	Durée de la restriction avant inclusion
adalimumab, infliximab, etanercept et leurs biosimilaires	12 semaines avant la randomisation
ixekizumab, brodalumab et les autres anti-IL17	16 semaines avant la randomisation
ustekinumab, efalizumab, guselkumab, tildrakizumab, mirikizumab et les autres anti-IL23	24 semaines avant la randomisation
traitements systémiques non-biologiques du psoriasis (incluant entre autres : cyclosporine, corticostéroïdes, méthotrexate, rétinoïdes, apremilast et fumarates) photothérapie, traitement au laser, cabines de bonzage ou exposition prolongée au soleil pouvant affecter la sévérité de la maladie ou nuire à l'évaluation de la maladie	4 semaines avant la randomisation
traitements topiques* (incluant entre autres : corticostéroïdes, anthraline, calcipotriène, analogues de la vitamine D, rétinoïdes, urée, α- ou β-hydroxylacides et shampooings médicamenteux)	2 semaines avant la randomisation
traitements non-biologiques expérimentaux du psoriasis	4 semaines** avant la randomisation
traitements biologiques expérimentaux du psoriasis	12 semaines** avant la randomisation
vaccination par vaccins vivants atténués (ou possible nécessité de vaccination pendant l'étude et pendant 20 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude)	6 semaines avant la randomisation

* Aucune restriction sur les corticostéroïdes qui possèdent uniquement un effet topique (par exemple, les corticostéroïdes inhalés pour traiter l'asthme ou les corticostéroïdes en gouttes destinés à un usage ophtalmique ou auriculaire).

** A l'exception des stéroïdes topiques de classe US 6 (légers, tels que le désoside) ou de classe US 7 (moins puissants, tels que l'hydrocortisone) à utiliser sur le visage, les aisselles et/ou les organes génitaux, avec une restriction d'utilisation dans les 24h précédant la visite de l'essai durant laquelle le score PASI a été évalué.

L'étude a été divisée en 2 périodes (Figure 1) :

- **Partie A** : de la randomisation à la semaine 16, phase d'induction des différents traitements (risankizumab, ustekinumab et placebo) ;
- **Partie B** : de la semaine 16 à la semaine 52, phase de traitement d'entretien au cours de laquelle les patients des groupes risankizumab et ustekinumab poursuivent leur traitement et les patients du groupe placebo reçoivent le risankizumab. Jusqu'à la semaine 40 puis les patients étaient suivis jusqu'à la semaine 52.

Figure 1 : Etudes UItIMMa-1 et UItIMMa-2 – Schéma de l'étude

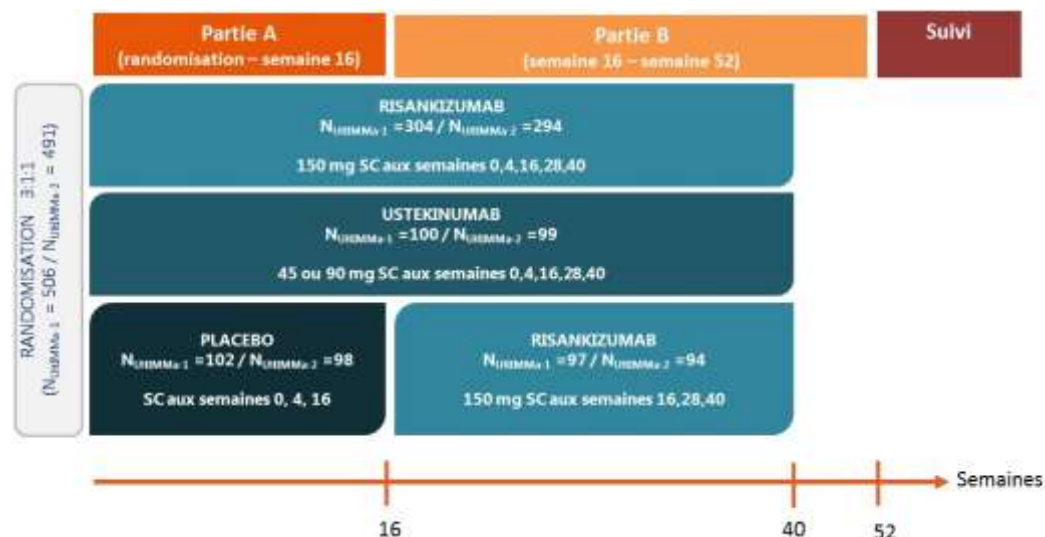


Schéma de l'étude

A l'inclusion les patients ont été randomisés selon un ratio 3:1:1 pour recevoir :

Traitements étudiés

- **Risankizumab** : une dose de 150 mg sous forme de deux seringues pré-remplies de 75 mg administrées par voie sous-cutanée aux semaines 0, 4, puis toutes les 12 semaines, soit aux semaines 16, 28 et 40.
- **Ustekinumab** : une dose de 45 mg (patients de poids ≤ 100 kg) ou 90 mg (patients de poids > 100 kg) était administrée aux semaines 0, 4, 16, 28 et 40 par voie sous-cutanée, en accord avec la posologie d'AMM décrite dans le RCP en vigueur du produit.
- **Placebo** : une dose de placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie par un traitement par risankizumab à la dose de 150 mg aux semaines 16, 28 et 40 en injections sous-cutanées.

Co-critères de jugement principaux

Analyse de supériorité versus placebo selon :

- Répondeurs PASI 90 à la semaine 16,
- Répondeurs sPGA (0 ou 1)

Principaux critères de jugement secondaires

Les critères de jugement ont été évalués selon la **séquence hiérarchique prévue au protocole** suivante :

- Co-critères de jugement principaux évalués simultanément
- Critères de jugement secondaires : analyse de supériorité par rapport au :
 1. placebo sur le pourcentage de répondeurs sPGA 0 à la semaine 16.
 2. placebo sur le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 16.
 3. placebo sur le pourcentage de répondeurs DLQI 0 ou 1 à la semaine 16.
 4. placebo sur le pourcentage PSS (*Psoriasis Symptom Scale*) 0 à la semaine 16.
 5. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16.
 6. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 à la semaine 16.
 7. ustekinumab sur pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 16.
 8. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs sPGA 0 à la semaine 16.
 9. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52.
 10. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 52.
 11. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs sPGA 0 à la semaine 52.
 12. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12.
 13. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 à la semaine 12.
 14. ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs DLQI 0 ou 1 à la semaine 16

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'estimation du nombre de patients nécessaires à l'inclusion tenait compte à la fois de la supériorité attendue du risankizumab par rapport au placebo mais également de la supériorité attendue du risankizumab versus le comparateur actif pertinent (ustekinumab).</p> <p>Ainsi, un échantillon de 500 patients (en tenant compte du ratio de randomisation 3:1:1) était nécessaire pour comparer le groupe risankizumab au groupe placebo et au groupe ustekinumab à 16 semaines en termes de proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 et de disparition complète ou presque complète des lésions selon l'échelle sPGA 0/1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la comparaison <i>versus</i> placebo, cette taille d'échantillon permettait de comparer le groupe risankizumab versus le groupe placebo avec une puissance supérieure à 99% pour les deux co-critères de jugement principal. ▪ Pour la comparaison <i>versus</i> ustekinumab, cette taille d'échantillon permettait de comparer le groupe risankizumab versus le groupe ustekinumab avec une puissance d'environ 95% selon les hypothèses d'efficacité suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ une proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 90 à la semaine 16 de 65 % dans le groupe risankizumab 150 mg, 45% dans le groupe ustekinumab 45 ou 90 mg, et 5 % dans le groupe placebo ○ une proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions selon le sPGA à la semaine 16 de 85 %, 67,5 % et 5 % respectivement pour risankizumab 150 mg, ustekinumab 45 ou 90 mg et placebo. <p>Ces hypothèses d'efficacité clinique se fondent sur les résultats rapportés au cours du développement de risankizumab dans les essais de phase I et II et dans les essais de phase III de l'ustekinumab (études R11-1519, R13-3519, R13-3513, c03272682).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Analyse des critères de jugement :</u> Les co-critères de jugement principaux ainsi que les critères de jugement secondaires ont été évalués selon une séquence hiérarchique prévue au protocole (cf. ordre hiérarchique décrit plus haut). L'ensemble des critères de jugement ont été testés à l'aide d'un test bilatéral au seuil de significativité de 0,05. Pour chaque critère de jugement, la différence de proportion de patients répondeurs entre les groupes de traitement a été estimée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, selon les critères de stratification à la randomisation. • <u>Populations d'analyse :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Population en intention de traiter (ITT : <i>Intent-To-Treat</i>) : correspond à tous les patients randomisés à la semaine 0. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité dans l'ensemble de l'étude. - Population de tolérance correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement durant l'étude. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance.

Résultats :

► Effectifs

UltIMMa-1

Un total de 506 patients a été randomisé (population ITT) :

- 304 patients dans le groupe risankizumab,
- 100 patients dans le groupe ustekinumab,
- 102 patients dans le groupe placebo.

Les arrêts prématurés de l'étude ont concerné 28 patients (5,5 %) : 15 patients (4,9 %) dans le groupe risankizumab, 6 patients (6,0 %) dans le groupe ustekinumab et 7 patients (6,9 %) dans le groupe placebo.

La raison la plus fréquente de sortie d'étude était la perte de vue des patients, pour 12 patients (2,4 %), dont 8 (2,6 %) dans le groupe risankizumab, 2 (2,0 %) dans le groupe ustekinumab et 2 (2,0 %) dans le groupe placebo.

De plus, 6 patients (1,2 %) ont retiré leur consentement au cours de l'étude : 2 (0,7 %) dans le groupe risankizumab, 2 (2,0 %) dans le groupe ustekinumab et 2 (2,0 %) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables ont été rapportés comme la raison de la sortie d'étude pour 6 patients (1,2 %), dont 2 patients (0,7 %) dans le groupe risankizumab, 2 patients dans le groupe ustekinumab (2,0 %) et 2 patients (2,0 %) dans le groupe placebo.

Au total, 478 patients ont terminé l'étude et ont ainsi reçu les 52 semaines de traitement prévues au protocole.

UltIMMa-2

Un total de 491 patients a été randomisé (population ITT) :

- 294 patients dans le groupe risankizumab,
- 99 patients dans le groupe ustekinumab,
- 98 patients dans le groupe placebo.

Les arrêts prématurés de l'étude ont concerné 32 patients (6,5 %) : 16 patients (5,4 %) dans le groupe risankizumab, 9 patients (9,1%) dans le groupe ustekinumab et 7 patients (7,1 %) dans le groupe placebo.

La raison la plus fréquente de sortie d'étude était la perte de vue des patients, pour 13 patients (2,6 %), dont : 9 (3,1 %) dans le groupe risankizumab, 3 (3,0 %) dans le groupe ustekinumab et 1 (1,0 %) dans le groupe placebo.

De plus, 9 patients (1,8 %) ont retiré leur consentement au cours de l'étude : 4 (1,4 %) dans le groupe risankizumab, 2 (3,0 %) dans le groupe ustekinumab et 3 (3,0 %) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables ont été rapportés comme la raison de la sortie d'étude pour 4 patients (0,8 %), dont 1 patient (0,3%) dans le groupe risankizumab, 1 patient dans le groupe ustekinumab (1,0 %) et 2 patients (2,0 %) dans le groupe placebo.

Au total, 459 patients ont terminé l'étude et ont ainsi reçu les 52 semaines de traitement prévues au protocole.

▸ **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Dans chaque étude, les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes (voir Tableau 2).

▸ **Résultats sur les co-critères de jugement principaux**

- **Pourcentage de répondeurs PASI 90 versus placebo à la semaine 16**

UltIMMa-1

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab (75,3 %) que dans le groupe placebo (4,9 %), avec une différence moyenne ajustée de 70,3 % (IC_{95%} = [64,0 ; 76,7], p < 0,001).

UltIMMa-2

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab (74,8 %) que dans le groupe placebo (2,0 %), avec une différence moyenne ajustée de 72,5 % (IC_{95%} = [66,8 ; 78,2], p < 0,001).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT) - Etudes UltIMMa-1 et UltIMMa-2

Caractéristiques des patients	UltIMMa-1				UltIMMa-2			
	Placebo n = 102	Ustekinumab n = 100	Risankizumab n = 304	TOTAL n = 506	Placebo n = 98	Ustekinumab n = 99	Risankizumab n = 294	TOTAL n = 491
Sexe, n (%)								
Femme	23 (22,5)	30 (30,0)	92 (30,3)	145 (28,7)	31 (31,6)	33 (33,3)	91 (31,0)	155 (31,6)
Homme	79 (77,5)	70 (70,0)	212 (69,7)	361 (71,3)	67 (68,4)	66 (66,7)	203 (69,0)	336 (68,4)
Age, (années)								
Moyenne, écart-type	49,3 (13,63)	46,5 (13,42)	48,3 (13,39)	48,1 (13,45)	46,3 (13,26)	48,6 (14,81)	46,2 (13,68)	46,7 (13,84)
Caractéristiques liées à la maladie								
PASI Moyenne, écart-type	20,50 (6,681)	20,08 (6,837)	20,63 (7,675)	20,49 (7,312)	18,86 (7,308)	18,21 (5,857)	20,54 (7,831)	19,73 (7,423)
Surface corporelle atteinte BSA (%) Moyenne, écart-type	27,9 (17,23)	25,2 (14,70)	26,2 (15,35)	26,3 (15,62)	23,9 (15,70)	20,9 (12,07)	26,2 (15,94)	24,7 (15,31)
PSS Moyenne, écart-type	7,553 (3,3683)	8,326 (3,9091)	7,988 (3,6359)	7,969 (3,6415)	8,706 (3,4635)	8,598 (3,4743)	8,268 (3,8853)	8,430 (3,7113)
sPGA								
Modéré	86 (84,3)	85 (85,0)	256 (84,2)	427 (84,4)	77 (78,6)	81 (81,8)	228 (77,6)	386 (78,6)
Sévère	16 (15,7)	15 (15,0)	48 (15,8)	79 (15,6)	21 (21,4)	18 (18,2)	66 (22,4)	105 (21,4)
Traitements antérieurs, n (%)								
Photothérapie ou photochimiothérapie	49 (48,0)	43 (43,0)	151 (49,7)	243 (48,0)	24 (24,5)	31 (31,3)	83 (28,2)	138 (28,1)
Photothérapie	38 (37,3)	38 (38,0)	124 (40,8)	200 (39,5)	18 (18,4)	22 (22,2)	61 (20,7)	101 (20,6)
Photochimiothérapie	13 (12,7)	8 (8,0)	35 (11,5)	56 (11,1)	9 (9,2)	16 (16,2)	30 (10,2)	55 (11,2)
Traitements systémiques non biologique	59 (57,8)	49 (49,0)	153 (50,3)	261 (51,6)	36 (36,7)	53 (53,5)	143 (48,6)	232 (47,3)
Traitements biologiques	40 (39,2)	30 (30,0)	104 (34,2)	174 (34,4)	42 (42,9)	43 (43,4)	118 (40,1)	203 (41,3)
Anti-TNF α	22 (21,6)	19 (19,0)	67 (22,0)	108 (21,3)	26 (26,5)	24 (24,2)	67 (22,8)	117 (23,8)
Traitements biologiques autres qu'anti-TNF α	24 (23,5)	17 (17,0)	54 (17,8)	95 (18,8)	25 (25,5)	31 (31,3)	75 (25,5)	131 (26,7)
Patients naïfs de tout traitement systémique	24 (23,5)	34 (34,0)	94 (30,9)	152 (30,0)	38 (38,8)	26 (26,3)	98 (33,3)	162 (33,0)
Patients naïfs de tout traitement (autre qu'un traitement topique)	15 (14,7)	21 (21,0)	47 (15,5)	83 (16,4)	29 (29,6)	16 (16,2)	75 (25,5)	120 (24,4)

▪ **Pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1) versus placebo à la semaine 16**

UltIMMa-1

Le pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab (87,8 %) que dans le groupe placebo (7,8 %), avec une différence moyenne ajustée de 79,9 % (IC_{95%} = [73,5 ; 86,3], p < 0,001).

UltIMMa-2

Le pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab (83,7 %) que dans le groupe placebo (5,1 %), avec une différence moyenne ajustée de 78,5 % (IC_{95%} = [72,4 ; 84,5], p < 0,001).

► **Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Pour chacune des deux études, la séquence hiérarchique prévue au protocole pour l'évaluation de l'ensemble des critères de jugement secondaires a atteint complètement son terme.

Dans les deux études, le risankizumab a été supérieur au placebo et à l'ustékinumab pour l'ensemble des critères étudiés (voir Tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : Principaux critères de jugement secondaires selon la séquence hiérarchique prévue au protocole (parties A et B) - Etude UltIMMa-1

UltIMMa-1				
Ordre hiérarchique des critères de jugement secondaires	Risankizumab n = 304 n (%)	Comparateur n (%)	Différence ajustée [IC _{95%}]	p
Versus placebo (n = 102)				
1. sPGA 0 à S16	112 (36,8)	2 (2,0)	34,7 [28,6 ; 40,8]	< 0,001
2. PASI 100 à S16	109 (35,9)	0 (0)	35,5 [30,0 ; 41,0]	< 0,001
3. DLQI 0/1 à S16	200 (65,8)	8 (7,8)	57,9 [50,4 ; 65,3]	< 0,001
4. PSS de 0 à S16	89 (29,3)	2 (2,0)	27,1 [21,2 ; 32,9]	< 0,001
Versus ustékinumab (n = 100)				
5. PASI 90 à S16	229 (75,3)	42 (42,0)	33,5 [22,7 ; 44,3]	< 0,001
6. sPGA 0/1 à S16	267 (87,8)	63 (63,0)	25,1 [15,2 ; 35,0]	< 0,001
7. PASI 100 à S16	109 (35,9)	12 (12,0)	23,8 [15,5 ; 32,1]	< 0,001
8. sPGA 0 à S16	112 (36,8)	14 (14,0)	22,9 [14,3 ; 31,6]	< 0,001
9. PASI 90 à S52	249 (81,9)	44 (44,0)	38,3 [27,9 ; 48,6]	< 0,001
10. PASI 100 à S52	171 (56,3)	21 (21,0)	35,1 [25,7 ; 44,6]	< 0,001
11. sPGA 0 à S52	175 (57,6)	21 (21,0)	36,5 [27,0 ; 45,9]	< 0,001
12. PASI 75 à S12	264 (86,8)	70 (70,0)	17,0 [7,4 ; 26,6]	< 0,001

Tableau 4 : Principaux critères de jugement secondaires selon la séquence hiérarchique prévue au protocole (parties A et B) - Etude UltIMMa-2

Etude UltIMMa-2				
Ordre hiérarchique des critères de jugement secondaires	Risankizumab n/N n = 294 n (%)	Comparateur n (%)	Différence ajustée %, [IC _{95%}]	p
Versus placebo (n = 98)				
1. sPGA 0 à S16	150 (51,0)	3/98 (3,1)	47,5 [40,9 ; 54,2]	< 0,001
2. PASI 100 à S16	149 (50,7)	2/98 (2,0)	48,2 [41,9 ; 54,6]	< 0,001
3. DLQI 0/1 à S16	196 (66,7)	4/98 (4,1)	62,2 [55,5 ; 68,9]	< 0,001
4. PSS de 0 à S16	92 (31,3)	0/98 (0)	31,2 [25,7 ; 36,6]	< 0,001
Versus ustekinumab (n = 99)				
5. PASI 90 à S16	220 (74,8)	47/99 (47,5)	27,6 [16,7 ; 38,5]	< 0,001
6. sPGA 0/1 à S16	246 (83,7)	61/99 (61,6)	22,3 [12,0 ; 32,5]	< 0,001
7. PASI 100 à S16	149 (50,7)	24/99 (24,2)	27,0 [17,0 ; 37,0]	< 0,001
8. sPGA 0 à S16	150 (51,0)	25/99 (25,3)	26,3 [16,1 ; 36,4]	< 0,001
9. PASI 90 à S52	237 (80,6)	50/99 (50,5)	30,2 [19,6 ; 40,9]	< 0,001
10. PASI 100 à S52	175 (59,5)	30/99 (30,3)	29,5 [18,9 ; 40,1]	< 0,001
11. sPGA 0 à S52	175 (59,5)	30/99 (30,3)	29,5 [18,9 ; 40,1]	< 0,001
12. PASI 75 à S12	261 (88,8)	69/99 (69,7)	19,2 [9,5 ; 28,8]	< 0,001

5.1.3 Etude IMMvent versus adalimumab

Référence	IMMvent Versus adalimumab
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02694523
Objectif principal de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> Partie A : évaluer l'efficacité et la tolérance de risankizumab à 16 semaines par rapport à l'adalimumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, Partie B : évaluer l'efficacité et la tolérance d'un <i>switch</i> de traitement vers le risankizumab à 44 semaines par rapport au maintien d'un traitement continu par adalimumab chez les patients ayant obtenu une réponse inadéquate ($50 \leq \text{PASI} < 90$) au traitement par adalimumab à la semaine 16.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de risankizumab par rapport à l'adalimumab chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.</p> <p><u>Critères de stratification à la randomisation :</u> Partie A : les critères de stratification à la randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none"> le poids (≤ 100 kg vs. > 100 kg), l'utilisation antérieure d'un anti-TNFα (0 vs. ≥ 1). Partie B : pas critère de stratification à la re-randomisation.</p>
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <u>Date de la première visite du premier patient inclus</u> : 31/03/2016 <u>Date de la dernière visite du dernier patient</u> : 24/08/2017 <u>Durée de l'étude</u> : La durée totale de l'étude était de 44 semaines, à l'issue desquelles les patients pouvaient mettre fin à leur participation à l'étude ou être inclus dans une étude d'extension en ouvert (Etude M15-997) à conditions qu'ils répondent aux critères d'éligibilité de cette étude ouverte et qu'ils souhaitent continuer à bénéficier du traitement. <u>Cadres et lieux de l'étude</u> : Au total, 605 patients ont été inclus au travers de 66 centres répartis dans 11 pays. En France, 18 patients ont été inclus dans 4 centres. Voir liste des Centres investigateurs au <u>paragraphe 16.4</u>.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <i>Idem</i> études précédentes

- Eligibilité à un traitement par adalimumab en accord avec les éléments décrits dans l'AMM européenne du produit.

Principaux critères de non-inclusion

Idem études précédentes.

Principaux critères d'exclusion post-randomisation

Sans objet.

Figure 2 : Schéma de l'étude - Etude IMMvent

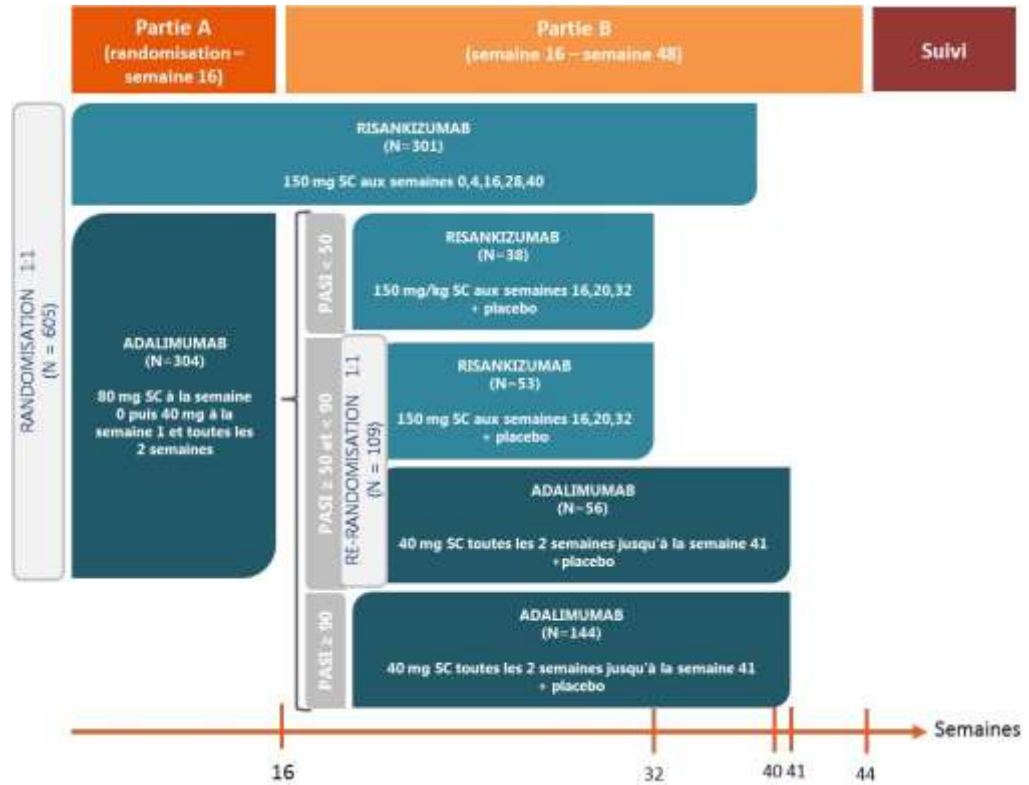


Schéma de l'étude

L'étude a été divisée en 2 périodes de traitement (voir Figure 2) :

- **partie A** : de la randomisation à la semaine 16 (phase d'induction) ;
- **partie B** : de la semaine 16 à la semaine 44. Durant la partie B, les patients recevaient le traitement jusqu'à la semaine 41 puis étaient suivis jusqu'à la semaine 44 (switch).

Les patients inclus dans l'étude étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des groupe de traitement suivants :

- **Groupe risankizumab 150 mg** : les patients recevaient le risankizumab à la posologie de 150 mg pendant la partie A et B de l'étude.
- **Groupe adalimumab** : les patients recevaient l'adalimumab aux doses conformes à son RCP pendant la partie A de l'étude, puis à la semaine 16, la réponse au traitement des patients du groupe adalimumab était évaluée :
 - Les patients ayant obtenu une réponse PASI ≥ 90 à la semaine 16 continuaient à recevoir de l'adalimumab pendant la partie B de l'étude,
 - Les patients ayant obtenu une réponse inadéquate selon un PASI ≥ 50 et < 90 à la semaine 16 sous adalimumab étaient **re-randomisés** selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :
 - **Groupe risankizumab 150 mg** : les patients recevaient le risankizumab pendant la partie B de l'étude (première dose de risankizumab à la semaine 16),
 - **Groupe adalimumab** : les patients continuaient à recevoir de l'adalimumab pendant la partie B de l'étude.
 - Les patients ayant obtenu une réponse PASI < 50 à la semaine 16 recevaient le risankizumab 150 mg pendant la partie B de l'étude (première dose de risankizumab à la semaine 16).

A l'issue de la partie B, les patients pouvaient quitter l'étude ou être inclus dans **une phase d'extension en ouvert (étude M15-997)** s'ils remplissaient les critères d'éligibilité et qu'ils souhaitaient continuer à recevoir le traitement. Les patients ne souhaitant pas poursuivre l'étude et entrer dans la phase d'extension en ouvert devaient faire une visite finale à la semaine 48.

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Risankizumab</u> : une dose de 150 mg sous forme de deux seringues pré-remplies de 75 mg administrées par voie sous-cutanée aux semaines : <ul style="list-style-type: none"> ○ 0, 4, 16, 28 et 40 pour les patients recevant le risankizumab pendant les parties A et B de l'étude (patients du groupe risankizumab). <p>De plus, pour respecter le double-aveugle, les patients du groupe risankizumab recevaient également une dose de placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines entre les semaines 17 et 41, ainsi qu'aux semaines 20 et 32.</p> ○ 16, 20 et 32 pour les patients recevant le risankizumab uniquement pendant la partie B de l'étude (patients du groupe adalimumab avec switch de traitement vers risankizumab au début de la partie B de l'étude). <p>De plus, pour respecter le double-aveugle, ces patients recevaient également une dose de placebo par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines entre les semaines 17 et 41, ainsi qu'à la semaine 28.</p> ▪ <u>Adalimumab</u> : une première dose de 80 mg à la semaine 0, puis une dose de 40 mg toutes les 2 semaines à compter de la semaine 1 en injections sous-cutanées ; en accord avec la posologie d'AMM décrite dans le RCP en vigueur du produit. <p>De plus, pour respecter le double-aveugle, les patients traités par adalimumab au cours de la partie B de l'étude recevaient également une dose de placebo par voie sous-cutanée aux semaines 16, 20, 28 et 32.</p>
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Partie A (chez l'ensemble des sujets randomisés)</u> : les co-critères de jugement principaux ont été évalués à 16 semaines vs. adalimumab (supériorité) et sont : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16, ○ Pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1). ▪ <u>Partie B (chez l'ensemble des sujets re-randomisés)</u> : Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 44.
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Partie A (chez l'ensemble des sujets randomisés)</u> : les critères de jugement secondaires évalués à 16 semaines selon une séquence hiérarchique prévue au protocole étaient les suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16, 2. Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 16 (réponse complète).. ▪ <u>Partie B (chez l'ensemble des sujets re-randomisés)</u> : Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 44.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La détermination de la taille de l'échantillon a pris en compte dans un premier temps le nombre de patients nécessaires lors de la re-randomisation. Ainsi, il a d'abord été déterminé qu'un échantillon de 120 patients par groupe re-randomisé à la semaine 16 était nécessaire pour montrer, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance d'au moins 90 %, un pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 44 de 70 % pour le risankizumab et de 40 % pour l'adalimumab. Cette hypothèse d'efficacité clinique se base sur les résultats rapportés au cours du développement de risankizumab dans les essais de phase I et II, et des études de l'adalimumab.</p> <p>L'obtention de 120 patients par groupe re-randomisé dans la partie B, impliquait alors de disposer d'un échantillon de 300 patients par groupe pour la partie A afin de comparer le groupe risankizumab <i>versus</i> adalimumab à 16 semaines en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 et de répondeurs sPGA (0 ou 1) avec une puissance d'au moins 90 %.</p> <p>Il était posé l'hypothèse d'un pourcentage de répondeurs PASI 90 et PASI 50 à la semaine 16 de 45 % et 85 % respectivement dans le groupe adalimumab, soit environ 40 % de patients ayant une réponse PASI ≥ 50 et < 90 à la semaine 16 et donc éligibles pour une nouvelle randomisation. Ceci exigeait que 300 patients (40 % de 300 = 120) soient randomisés pour recevoir adalimumab à l'inclusion.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Analyse des critères de jugement :</u> Les critères de jugement ont été évalués selon une séquence hiérarchique prévue au protocole pour la partie A, et indépendamment, selon une seconde séquence hiérarchique prévue au protocole pour la partie B (cf. séquence hiérarchique décrite plus haut pour chaque partie de l'étude). L'ensemble des critères de jugement ont été testés à l'aide d'un test bilatéral au seuil de significativité alpha de 0,05. Pour chaque critère de jugement, la différence de pourcentage de patients répondeurs entre les groupes de traitement a été estimée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, selon les critères de stratification à la randomisation. ▪ <u>Populations d'analyse :</u> <ul style="list-style-type: none"> - La population ITT de la partie A (ITT A) : correspond à tous les patients randomisés à la semaine 0. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité de la partie A (réalisées à la semaine 16). - La population ITT re-randomisée de la partie B (ITT B-RR) : correspond à tous les

	<p>patients avec une réponse insuffisante (PASI compris entre 50 et 90 à la semaine 16 sous adalimumab) re-randomisés à la semaine 16. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité de la partie B (réalisées à la semaine 44).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La population de tolérance A correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement durant la partie A de l'étude. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance de la partie A. - La population de tolérance B-RR correspond à tous les patients avec une réponse insuffisante (PASI compris entre 50 et 90 à la semaine 16 sous adalimumab) re-randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement durant la partie B de l'étude. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance de la partie B.
--	--

Résultats :

► Effectifs

Partie A

Un total de 605 patients a été randomisé dans la partie A de l'étude (population ITT A) :

- 301 dans le groupe risankizumab,
- 304 dans le groupe adalimumab.

Les arrêts prématurés de l'étude au cours de la partie A ont concerné 20 patients (3,3 %) dont 7 (2,3 %) dans le groupe risankizumab et 13 (4,3 %) dans le groupe adalimumab.

La raison la plus fréquente de sortie de l'étude avant la fin de la partie A était les évènements indésirables pour 10 patients (1,7 %) dont 3 patients (1,0%) dans le groupe risankizumab et 7 dans le groupe adalimumab (2,3 %).

De plus, 4 patients (0,7 %) ont retiré leur consentement au cours de la partie A : 1 patient (0,3 %) dans le groupe risankizumab et 3 (1,0 %) dans le groupe adalimumab.

Un total de 585 patients a ainsi terminé la partie A de l'étude :

- 294 dans le groupe risankizumab,
- 291 dans le groupe adalimumab.

Partie B

A la semaine 16 (début de la partie B), les patients du groupe risankizumab ont poursuivi leur traitement (n = 301)

Dans le groupe adalimumab :

- les patients ayant répondu au traitement (PASI \geq 90) ont poursuivi leur traitement (n = 144) ;
- les patients en échec au traitement (PASI < 50) ont été mis sous risankizumab (n = 38) ;
- Les patients ayant obtenu une réponse PASI \geq 50 et < 90 (n = 109) ont été re-randomisés (population ITT B-RR) pour recevoir le risankizumab (n = 53) ou l'adalimumab (n = 56).

Les arrêts prématurés de l'étude au cours de la partie B ont concerné 7 patients (6,4 %) de la population ITT B-RR : 2 (3,8 %) dans le groupe risankizumab et 5 (9,0 %) dans le groupe adalimumab. La raison de la plus fréquente d'une sortie de l'étude avant la fin de la partie B était le retrait du consentement du patient : 3 (5,4 %) patients dans le groupe adalimumab.

Au total, 550 patients ont terminé l'étude et ont ainsi reçu les 44 semaines de traitement prévues selon le protocole de l'étude.

► Principales caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT A) - Etude IMMvent

Caractéristiques des patients	Population ITT A		
	Adalimumab n = 304	Risankizumab n = 301	TOTAL n = 605
Sexe, n (%)			
Femme	92 (30,3)	91 (30,2)	183 (30,2)
Homme	212 (69,7)	210 (69,8)	422 (69,8)
Age, années			
Moyenne, écart-type	47,0 (13,09)	45,3 (13,79)	46,2 (13,46)
Caractéristiques liées à la maladie			
PASI Moyenne, écart-type	19,72 (7,512)	19,95 (7,459)	19,84 (7,480)
Surface corporelle atteinte BSA (%) Moyenne, écart-type	25,5 (16,77)	26,5 (16,48)	26,0 (16,62)
sPGA moyen	246 (80,9)	243 (80,7)	489 (80,8)
sPGA sévère	58 (19,1)	58 (19,3)	116 (19,2)
Traitements antérieurs, n (%)			
Photothérapie ou photochimiothérapie	122 (40,1)	123 (40,9)	245 (40,5)
Photothérapie	91 (29,9)	103 (34,2)	194 (32,1)
Photochimiothérapie	39 (12,8)	33 (11,0)	72 (11,9)
Traitements systémiques non biologiques	148 (48,7)	144 (47,8)	292 (48,3)
Traitements biologiques	111 (36,5)	118 (39,2)	229 (37,9)
Anti-TNF α	45 (14,8)	44 (14,6)	89 (14,7)
Traitements biologiques autres qu'anti-TNF α	83 (27,3)	95 (31,6)	178 (29,4)
Patients naïfs de tout traitement systémique	106 (34,9)	93 (30,9)	199 (32,9)
Patients naïfs de tout traitement (autre qu'un traitement topique)	65 (21,4)	51 (16,9)	116 (19,2)

► Co-critères de jugement principaux

Partie A

Le **pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16** a été plus important dans le groupe risankizumab (72,4 %) que dans le groupe adalimumab (47,4 %), avec une différence moyenne ajustée de 24,9 % (IC_{95%} = [17,5 ; 32,4], p < 0,001).

Le **pourcentage de répondeurs sPGA (0 ou 1) à la semaine 16** a été plus important dans le groupe risankizumab (83,7 %) que dans le groupe adalimumab (60,2 %), avec une différence moyenne ajustée de 23,3 % (IC_{95%} = [16,6 ; 30,1], p < 0,001).

Partie B

Chez les patients ayant eu une réponse insuffisante à la semaine 16 sous adalimumab (≥ 50 PASI < 90) et qui ont été re-randomisés pour recevoir du risankizumab ou de l'adalimumab, le

pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 44 a été plus important dans le groupe re-randomisé risankizumab (66,0 %) que dans le groupe re-randomisé adalimumab (21,4 %), avec une différence moyenne ajustée de 45,0 % (IC_{95%} = [28,9 ; 61,1], p < 0,001).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Partie A

Le risankizumab a été supérieur à l'adalimumab sur les deux critères de jugements secondaires, pourcentage de répondeurs PASI 75 et PASI 100 à la semaine 16, analysés selon la procédure hiérarchique prédéfinie (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés de la partie A à la semaine 16 (ITT A) - Etude IMMvent

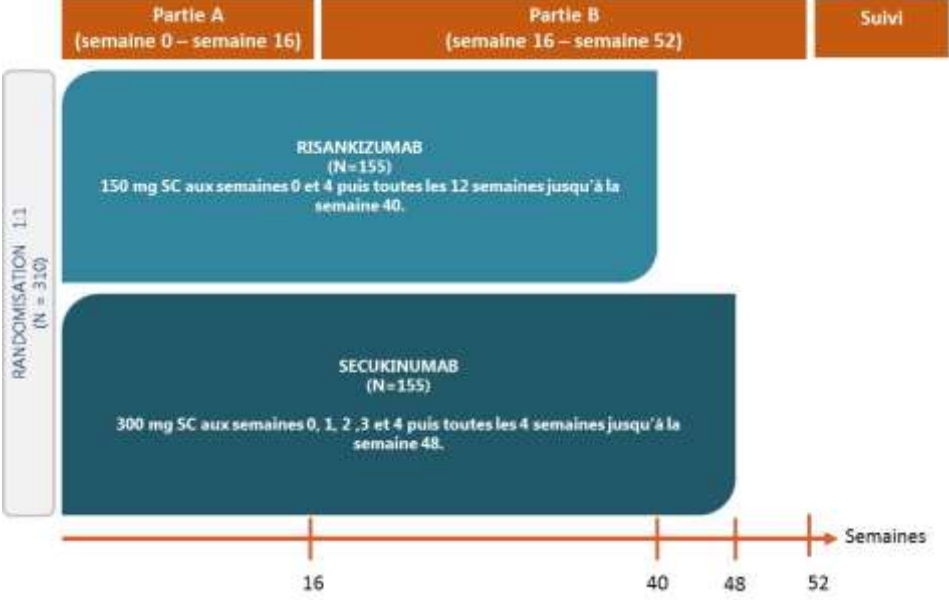
Critères de jugement secondaires hiérarchisés n (%)	Adalimumab n = 304	Risankizumab n = 301	Différence ajustée* (%)	IC _{95%}	p
Partie A					
1. PASI 75 à la semaine 16	218 (71,7)	273 (90,7)	18,9	[13,0 ; 24,9]	< 0,001
2. PASI 100 à la semaine 16	70 (23,0)	120 (39,9)	16,7	[9,5 ; 23,9]	< 0,001

Partie B

Chez les patients ayant eu une réponse insuffisante à la semaine 16 sous adalimumab (≥ 50 PASI < 90) et qui ont été re-randomisés pour recevoir du risankizumab ou de l'adalimumab, **le pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 44** a été plus important dans le groupe re-randomisé risankizumab (39,6 %) que dans le groupe re-randomisé adalimumab (7,1 %) avec une différence moyenne ajustée de 32,8 % (IC_{95%} = [18,8 ; 46,9] ; p < 0,001).

5.1.4 Etude M16-766 versus secukinumab

Référence	Etude M16-766 Versus secukinumab
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03478787
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de risankizumab par rapport au secukinumab chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, éligibles à un traitement systémique.
Type de l'étude	Etude de non-infériorité de phase III randomisée, ouverte (avec maintien de l'aveugle pour les évaluateurs des critères de jugement), multicentrique. <u>Critères de stratification à la randomisation :</u> <ul style="list-style-type: none"> le poids (≤ 100 kg vs. > 100 kg), le nombre de traitements biologiques antérieurs pour le psoriasis (0 vs. ≥ 1).
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <u>Date de la première visite du premier patient inclus :</u> 08/05/2018. <u>Date de cut-off :</u> 20/03/2019 correspondant aux résultats de l'analyse du co-critère de jugement principal à 16 semaines. <u>Durée de l'étude :</u> la durée totale de l'étude est de 72 semaines, comprenant une période de sélection de 30 jours, une période d'étude en ouvert de 52 semaines au cours de laquelle l'évaluation de l'efficacité est réalisée en aveugle, et une période de suivi de 16 semaines avec un call à 20 semaines post-traitement. L'étude est toujours en cours avec maintien de l'insu pour l'évaluation de l'efficacité (cf. « critères de jugement »). <u>Cadres et lieux de l'étude :</u> Au total, 327 patients ont été inclus dans 53 centres (parmi 61 centres sélectionnés) répartis dans 9 pays (Canada, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Espagne, Royaume-Uni et Etats-Unis). En France, 34 patients ont été inclus dans 5 centres.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Idem les études précédentes Patients éligibles à un traitement par secukinumab conformément à l'AMM européenne du produit.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Idem les études précédentes Antécédent de traitement par risankizumab ou secukinumab

Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet.
Schéma de l'étude	<p>L'étude était divisée en 2 périodes (Figure 3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Partie A : période de la randomisation à la semaine 16 (phase de traitement d'induction). ▪ Partie B : période de la semaine 16 à la semaine 52, les patients du groupe risankizumab recevaient le traitement par risankizumab jusqu'à la semaine 40 et ceux du groupe secukinumab recevaient le traitement par secukinumab jusqu'à la semaine 48 (phase de traitement d'entretien). <p style="text-align: center;">Figure 3 : Etude M16-766 – Schéma de l'étude</p>  <p style="text-align: center;">Source : SAP M16-766 – d'après figure 1 page 6</p> <p>Les patients inclus étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe risankizumab 150 mg : les patients recevaient le risankizumab aux semaines 0 et 4 et toutes les 12 semaines par la suite, jusqu'à la dernière dose de traitement à la semaine 40. ▪ Groupe secukinumab 300 mg : les patients recevaient le secukinumab aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 et toutes les 4 semaines par la suite jusqu'à la dernière dose de traitement à la semaine 48. <p>La durée totale de l'étude était de 72 semaines, comprenant une période de sélection de 30 jours, une période d'étude en ouvert de 52 semaines et une période de suivi de 16 semaines suivie d'un appel téléphonique post-traitement à 20 semaines.</p>
Traitements étudiés	<p>A l'inclusion les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risankizumab : une dose de 150 mg sous forme de deux seringues pré-remplies de 75 mg administrées par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0 et 4, et toutes les 12 semaines par la suite jusqu'à la semaine 40. ▪ Secukinumab : une dose de 300 mg sous forme de deux seringues pré-remplies de 150 mg administrées par voie SC aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 et toutes les 4 semaines par la suite jusqu'à la semaine 48. La dose de secukinumab administrée était conforme à celle de son AMM.
Co-critères de jugement principaux	<p>Les co-critères de jugement principaux étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non-infériorité du risankizumab vs. secukinumab en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 (avec une marge de non-infériorité de 12%) ▪ Et supériorité du risankizumab vs. secukinumab à la semaine 52 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 <p>Les co-critères de jugement principaux d'efficacité ont été évalués par un évaluateur en aveugle (ou une personne qualifiée du centre investigateur).</p>
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	<p>Supériorité versus secukinumab selon l'ordre hiérarchique suivant en termes de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 52 2. Pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 à la semaine 52 3. Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur les hypothèses statistiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'une part, l'estimation du pourcentage de répondeurs PASI 90 dans le groupe secukinumab est de 69,7 % et 60,6 %, respectivement aux semaines 16 et 52. Ces premières estimations sont basées sur les résultats (<i>moyennes pondérées de réponse PASI 90</i>) rapportés dans les essais de ce produit : essais SCULPTURE, ERASURE, FIXTURE, JUNCTURE et CLEAR. d'autre part, l'estimation du pourcentage de répondeurs PASI 90 dans le groupe risankizumab est de 75,1 % et 81,3 %, respectivement aux semaines 16 et 52 basées sur les résultats (<i>moyennes pondérées de réponse PASI 90</i>) rapportés dans les essais UltIMMa-1 et UltIMMa-2. <p>La marge de non-infériorité à 12 % a été fixée selon l'efficacité attendue du secukinumab par rapport au placebo en termes de PASI 90 à 16 semaines. Une marge de non-infériorité de 12 % tient compte de 80 % de l'efficacité du secukinumab par rapport au placebo.</p> <p>Un échantillon de 310 patients (155 patients par groupe selon un ratio de randomisation 1 : 1) était nécessaire pour démontrer en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 :</p> <ul style="list-style-type: none"> la non-infériorité du risankizumab par rapport au secukinumab à la semaine 16 avec une puissance de 90 %, une marge de non-infériorité de 12 % et un risque alpha de 0,0375 étaient nécessaires pour démontrer ; la supériorité du risankizumab par rapport au secukinumab à la semaine 52 avec un risque alpha de 0,0125.
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Une analyse était prévue à 16 semaines en vue de la démonstration de la non-infériorité du risankizumab par rapport au secukinumab. Cette analyse a été effectuée lorsque le dernier patient inclus terminait sa visite à 16 semaines.</p> <p>En prenant en compte la multiplicité des tests pour les co-critères de jugement principaux, l'analyse a été effectuée selon un risque alpha de 0,0375, correspondant à un intervalle de confiance de 96,25 %. La non-infériorité pouvait être démontrée à 16 semaines si la borne basse de l'intervalle de confiance à 96,25 % était supérieure à -12 %.</p> <p>L'analyse de supériorité à 52 semaines sera réalisée dans un second temps et les résultats de cette analyse seront disponibles ultérieurement.</p> <p>L'étude est toujours en cours avec maintien de l'insu pour l'évaluateur de l'efficacité.</p> <p>Pour les co-critères de jugement principaux, la différence de pourcentage de patients répondeurs entre les groupes de traitement a été estimée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, selon les critères de stratification à la randomisation.</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La population ITT (<i>Intent-To-Treat</i>) correspond à tous les patients randomisés à la semaine 0. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité dans l'ensemble de l'étude. La population PP (<i>Per Protocole</i>) correspond aux patients de la population ITT qui ne présentait pas de violation majeure au protocole. La population de tolérance correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement durant l'étude. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance. <p>L'analyse principale du co-critère de jugement principal à 16 semaines a été réalisée sur la population ITT et une analyse de sensibilité était prévue sur la population <i>per protocol</i> (PP).</p> <p><i>A noter que pour établir la non-infériorité, la limite de non-infériorité définie ne doit pas être dépassée en premier lieu dans la population PP puis dans la population en ITT. Les résultats seront donc considérés dans cet ordre.</i></p>

Résultats :

► Effectifs

Un total de 327 patients a été randomisé (population ITT) (cf. tableau 7) :

- 164 patients dans le groupe risankizumab 150 mg,
- 163 patients dans le groupe secukinumab 300 mg.

Au « cut-off » du 20 mars 2019, les arrêts prématurés de l'étude ont concerné 2 patients (1,2 %) dans le groupe risankizumab et 15 patients (9,2 %) dans le groupe secukinumab.

La raison la plus fréquente de sortie d'étude était un événement indésirable pour le groupe secukinumab (5 patients ; 3,1 %). Pour le groupe risankizumab il s'agissait à part égale d'un perdu de vue (1 patient ; 0,6 %) et d'un retrait de consentement (1 patient ; 0,6 %).

L'étude est toujours en cours : 98,8 % des patients du groupe risankizumab et 90,8 % de ceux du groupe secukinumab poursuivent leurs traitements respectifs.

► Principales caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT) - Etude M16-766

Caractéristiques des patients	Population ITT		
	Secukinumab n = 163	Risankizumab n = 164	TOTAL n = 327
Sexe, n (%)			
Femme	62 (38,0)	52 (31,7)	114 (34,9)
Homme	101 (62,0)	112 (68,3)	213 (65,1)
Age, années			
< 40	60 (36,8)	50 (30,5)	110 (33,6)
40 - < 65	81 (49,7)	99 (60,4)	180 (55,0)
≥ 65	22 (13,5)	15 (9,1)	37 (11,3)
Caractéristiques liées à la maladie			
PASI Moyenne, écart-type	20,056 (8,0604)	19,748 (6,2455)	19,901 (7,1981)
Surface corporelle atteinte (%) Moyenne, écart-type	26,00 (16,069)	23,78 (13,807)	24,88 (14,995)

► Co-critères de jugement principaux

Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 : analyse de non-infériorité versus secukinumab

Dans la population PP, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été de 74,8 % dans le groupe risankizumab versus 70,3 % dans le groupe secukinumab, soit une différence moyenne ajustée de 4,5 % avec un $IC_{96,25\%} = [-6,0 ; 14,9]$ dont la borne inférieure est supérieure à au seuil de non-infériorité prédéfini. Par conséquent, il peut être conclu à la non-infériorité de risankizumab par rapport au secukinumab.

Ce résultat est confirmé par l'analyse dans la population en ITT :

Dans la population ITT, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été de 73,8 % dans le groupe risankizumab versus 65,6 % dans le groupe secukinumab, soit une différence moyenne ajustée de 8,2 % avec un $IC_{96,25\%} = [-2,2 ; 18,6]$ dans la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité pré-défini.

Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52 : analyse de supériorité versus secukinumab

Le résultat du co-critère de jugement principal concernant la supériorité de risankizumab par rapport au secukinumab n'est pas disponible à ce jour.

► Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires à 52 semaines, à savoir le pourcentage de répondeurs PASI 100, le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 et le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52, ne sont pas disponibles à ce jour.

5.1.5 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau

Référence	Network meta-analyses of risankizumab for the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy
Type de l'étude	Méta-analyse en réseaux utilisant une approche bayésienne.
Date et durée de l'étude	Sans objet. Rapport final du 22/02/2019
Objectifs de l'étude	Evaluer de façon indirecte l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie du risankizumab comparativement aux traitements disponibles chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.
Critères de sélection	<p>Une revue systématique de la littérature a été conduite afin d'identifier les publications pertinentes pour la création de réseaux de comparaison indirecte. La recherche a été réalisée sur la plateforme Ovid, sur les bases de données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Embase™ (période de recherche à partir de 1980) ▪ MEDLINE™ (période de recherche à partir de 1946) ▪ MEDLINE™ <i>In-Process & Other Non-Indexed Citations</i> (période de recherche à partir de 1946) ▪ MEDLINE™ <i>Epub Ahead of Print</i> (période de recherche à partir de 1946) ▪ <i>The Cochrane Library</i>, incluant: <ul style="list-style-type: none"> - <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, Octobre 2017 - <i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, 2005 au 29/11/2017 - <i>The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)</i>, 1er trimestre 2016 <p>Pour être incluses dans la méta-analyse, les études sélectionnées lors de la revue systématique de la littérature devaient répondre aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique de phase II ou III randomisée, comparative ; ▪ Traitement évalué disposant d'une AMM européenne pour le traitement des patients atteints d'un psoriasis modéré à sévère, et évalués ou en cours d'évaluation par le NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) ; ▪ Etudes ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - anti-TNFα : <ul style="list-style-type: none"> ○ Adalimumab (80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les deux semaines dès la semaine 1) ○ Etanercept (25 mg 2 fois/semaine ou 50 mg 1 fois/semaine) ○ Infliximab (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines) ○ Certolizumab pegol (400 mg aux semaines 0, 2 et 4 puis 200 mg toutes les 2 semaines, ou 400 mg toutes les 2 semaines) - anti-IL-12/23 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Ustekinumab (45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines, ou posologie poids-dépendante 45 mg pour les patients ≤100kg et 90 mg >100 kg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines) - anti-IL-17 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Secukinumab (300 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3 puis toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4) ○ Ixekizumab (160 mg à la semaine 0 puis 80 mg/2 semaines) ○ Brodalumab (210 mg aux semaines 0, 1 et 2 puis toutes les 2 semaines) - anti-IL-23 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Risankizumab (150 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines) ○ Guselkumab (100 mg aux semaines 0, 4, puis toutes les 8 semaines) ○ Tildrakizumab (100 mg aux semaines 0, 4, puis toutes les 12 semaines ou 200 mg aux semaines 0, 4, puis toutes les 12 semaines) - anti-PDE4 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Apremilast (30 mg deux fois par jour) - traitements systémiques non biologiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ Fumarate ○ Ciclosporine ○ Méthotrexate ▪ Etudes ayant réalisé une comparaison avec l'un des traitements cités précédemment ou avec un placebo ; ▪ Etudes pour lesquelles des analyses d'efficacité sur les critères suivants ont été effectuées : PASI 50/75/90/100 évalués entre 10 et 16 semaines après l'inclusion (traitement d'induction).

Traitements étudiés	etanerept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, brodalumab, risankizumab, guselkumab, tildrakizumab, apremilast, fumarate de diméthyle, ciclosporine, méthotrexate.
Critères de jugement	Les critères de jugement d'efficacité étaient : le pourcentage de répondeurs PASI 50/75/90/100 en traitement d'induction (soit après une évaluation conduite entre 10 et 16 semaines selon les traitements concernés). Ont également été analysées la qualité de vie et la tolérance.
Méthode d'analyse des résultats	<p>La méta-analyse en réseaux a été réalisée selon une approche bayésienne. Les distributions des données pour les paramètres du modèle ont été déterminées par simulations de Monte Carlo à chaîne de Markov, méthodes également utilisées pour générer les comparaisons par rapport au placebo pour chaque traitement.</p> <p>Pour chaque critère de jugement, les études cliniques sélectionnées lors de la revue de littérature étaient intégrées dans le réseau si elles permettaient de disposer de données pour le critère concerné et de relier le traitement évalué à un comparateur du réseau.</p> <p>Dans les réseaux de la méta-analyse, chaque comparaison entre deux traitements était représentée par un essai clinique.</p> <p>Pour chaque critère de jugement, les effets relatifs des traitements obtenus lors de la méta-analyse sont résumés à l'aide de moyennes ou de médianes postérieures et de leurs intervalles de confiance à 95 %. Les effets relatifs des traitements sont également représentés sous forme de <i>forest plots</i>, incluant les Risques Relatifs (RR) et les IC_{95%} correspondants. Un RR supérieur à 1 indique une probabilité supérieure de survenue de l'événement versus le traitement de référence en termes d'atteinte d'une réponse PASI 50/75/90/100 en traitement d'induction (évaluation entre les semaines 10 et 16 selon les traitements concernés).</p> <p>Différentes analyses ont été conduites et détaillées dans le rapport final du 25 février 2019. Les résultats présentés ci-après correspondent à celles conduites à la suite de la revue de la littérature mise à jour en 2019 pour intégrer les récents IL-23 tildrakizumab et l'anti-TNF certolizumab pegol : ANALYSE C du rapport final d'efficacité.</p> <p>L'analyse principale de base s'appuie sur un modèle ajusté au groupe de référence, à effet aléatoire prenant en compte les traitements biologiques, l'apremilast et le fumarate.</p>

Résultats :

Au total, 60 études jugées pertinentes ont été identifiées à travers les bases de données de littérature scientifiques. Il s'agissait des principales études cliniques de phase III publiées pour chaque traitement inclus dans la méta-analyse.

Il n'a pas été observé de différence entre risankizumab et les comparateurs ixekizumab, brodalumab et guselkumab en termes de probabilité d'obtenir une PASI 50/75/90/100 en traitement d'induction (voir Tableau 8).

La probabilité d'obtenir une réponse PASI 50/75/90/100 a été plus importante avec le risankizumab qu'avec les autres comparateurs étudiés.

Tableau 8 : Méta-analyse en réseau – Résultats d’efficacité : probabilité d’obtenir un score PASI ≥ 50, ou PASI ≥ 75, ou PASI ≥ 90 ou PASI ≥ 100 en traitement d’induction

Traitement	PASI 50		PASI 75		PASI 90		PASI 100	
	Médiane	(IC _{95%})	Médiane	(IC _{95%})	Médiane	(IC _{95%})	Médiane	(IC _{95%})
Risankizumab	96,4	(95,4 ; 97,2)	89,2	(86,9 ; 91,3)	71,6	(67,5 ; 75,4)	40,4	(35,9 ; 45,0)
Ixekizumab	96,2	(95,2 ; 97,1)	88,8	(86,5 ; 90,9)	70,8	(66,8 ; 74,6)	39,5	(35,2 ; 44,0)
Brodalumab	96,2	(95,2 ; 97,1)	88,7	(86,5 ; 90,8)	70,6	(66,8 ; 74,6)	39,2	(35,2 ; 43,9)
Guselkumab	95,3	(93,9 ; 96,5)	86,8	(83,8 ; 89,4)	67,3	(62,5 ; 71,9)	35,7	(30,9 ; 40,7)
Secukinumab	93,5	(92,0 ; 94,8)	83,1	(80,2 ; 85,7)	61,4	(57,2 ; 65,6)	29,9	(26,3 ; 33,9)
Infliximab	92,1	(90,0 ; 94,0)	80,4	(76,5 ; 84,0)	57,4	(52,2 ; 62,8)	26,5	(22,3 ; 31,4)
Ustekinumab 90 mg	88,3	(85,4 ; 90,6)	73,5	(69,0 ; 77,6)	48,4	(43,2 ; 53,6)	19,6	(16,1 ; 23,4)
Certolizumab pegol 400 mg Q2W	86,8	(83,0 ; 90,0)	71,1	(65,4 ; 76,5)	45,6	(39,3 ; 52,2)	17,7	(13,8 ; 22,3)
Ustekinumab 45 mg	86,4	(83,7 ; 88,7)	70,5	(66,5 ; 74,2)	44,9	(40,4 ; 49,3)	17,2	(14,5 ; 20,2)
Ustekinumab 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg	85,9	(83,6 ; 88,0)	69,7	(66,3 ; 73,1)	43,9	(40,2 ; 47,9)	16,7	(14,4 ; 19,3)
Adalimumab	85,8	(83,5 ; 87,8)	69,5	(66,0 ; 72,6)	43,7	(40,0 ; 47,4)	16,5	(14,2 ; 19,0)
Certolizumab pegol 200 mg Q2W	83,6	(78,9 ; 87,6)	66,2	(59,6 ; 72,4)	40,2	(33,5 ; 47,2)	14,4	(10,7 ; 18,8)
Tildrakizumab 200 mg	82,7	(78,7 ; 86,3)	64,9	(59,4 ; 70,3)	38,8	(33,3 ; 44,7)	13,6	(10,6 ; 17,1)
Tildrakizumab 100 mg	81,3	(77,2 ; 85,1)	62,9	(57,3 ; 68,4)	36,8	(31,4 ; 42,5)	12,5	(9,7 ; 15,8)
Etanercept	62,2	(57,4 ; 66,9)	40,1	(35,4 ; 45,1)	17,9	(14,9 ; 21,4)	4,2	(3,1 ; 5,4)
Apremilast	52,4	(47,7 ; 56,9)	30,8	(26,8 ; 35,0)	12,1	(9,9 ; 14,7)	2,4	(1,8 ; 3,1)
Fumarate	50,9	(41,6 ; 60,3)	29,6	(22,0 ; 38,3)	11,4	(7,5 ; 16,7)	2,2	(1,2 ; 3,8)
Placebo	14,6	(13,5 ; 15,6)	5,3	(4,8 ; 5,9)	1,1	(1,0 ; 1,3)	0,1	(0,1 ; 0,1)

05.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études IMMhance versus placebo et UltIMMa-1, UltIMMa-2 versus ustekinumab en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du questionnaire de qualité de vie DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Dans chacune de ces études, la procédure hiérarchique d'analyse des critères de jugement a pu être menée à son terme.

Etude IMMhance :

Le pourcentage de réponders DLQI (0 ou 1) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab que dans le groupe placebo : 65,4 % versus 3,0 %, soit une différence moyenne ajustée de 62,1 % (IC_{95%} = [56,4 ; 67,9], p < 0,001)

Etudes UltIMMa-1 et UltIMMa-2 :

Le pourcentage de réponders DLQI (0 ou 1) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab que dans le groupe placebo :

- UltIMMa-1 : 65,8 % versus 7,8 %, soit une différence moyenne ajustée de 57,9 % (IC_{95%} = [55,5 ; 68,9], p < 0,001)
- UltIMMa-2 : 66,7 % versus 4,1 %, soit une différence moyenne ajustée de 62,2 % (IC_{95%} = [50,4 ; 65,3], p < 0,001).

Le pourcentage de réponders DLQI (0 ou 1) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe risankizumab que dans le groupe ustekinumab :

- UltIMMa-1 : 65,8 % versus 43,0 %, soit une différence moyenne ajustée de 23,0 % (IC_{95%} = [11,9 ; 34,0], p < 0,001).
- UltIMMa-2 : 66,7 % versus 46,5 %, soit une différence moyenne ajustée de 20,2 % (IC_{95%} = [9,1 ; 31,4], p < 0,001).

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues du RCP

Selon le profil de tolérance décrit dans le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/10$) ont été les infections des voies respiratoires supérieures, survenues chez 13 % des patients. Les autres effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ont été des dermatophytoses, des céphalées, du prurit, de la fatigue et des réactions au site d'injection.

Par ailleurs, sont données les précisions suivantes :

« Infections

Sur l'ensemble du programme d'études cliniques dans le psoriasis incluant une exposition prolongée au risankizumab, le taux d'infections était de 75,5 événements pour 100 patient-années. La majorité des cas étaient non graves et d'intensité faible à modéré et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Le taux d'infections graves était de 1,7 événement pour 100 patient-années (voir rubrique 4.4⁸).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec risankizumab. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines lors des essais cliniques dans le psoriasis, des anticorps antimédicament et anticorps neutralisants développés sous traitement ont été

⁸ Rubrique « Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » du RCP

détectés chez respectivement 24 % (263/1 079) et 14 % (150/1 079) des patients évalués. Chez la plupart des patients, les anticorps anti-risankizumab (anticorps neutralisants inclus) n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance. Parmi les quelques patients (approximativement 1 % ; 7/1 000 à la semaine 16 et 6/598 à la semaine 52) avec des dosages d'anticorps élevés (> 128), la réponse clinique semblait réduite. L'incidence des réactions au site d'injection était numériquement plus élevée dans le groupe positif aux anticorps anti-médicament comparé au groupe négatif aux anticorps anti-médicaments sur des périodes de traitement à court terme (à 16 semaines : 2,7 % vs 1,3 %) et à plus long terme (> 52 semaines : 5,0 % vs 3,3 %). Toutes les réactions au site d'injection étaient faibles à modérées, aucune n'a été grave et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. »

Dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

« Infections

Risankizumab peut augmenter le risque d'infection. Chez les patients présentant une infection chronique, des antécédents d'infection récurrente, ou des facteurs de risque connus pour les infections, risankizumab doit être utilisé avec précaution. Le traitement par risankizumab ne doit pas être initié chez les patients avec une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas guérie ou convenablement traitée. Les patients traités par risankizumab doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection aiguë ou chronique cliniquement importante. En cas de développement d'une infection de ce type ou d'absence de réponse au traitement standard de l'infection, le patient doit être étroitement surveillé et risankizumab ne doit pas être administré jusqu'à la guérison de l'infection.

Tuberculose

Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué préalablement à l'instauration du traitement par risankizumab. Les patients traités par risankizumab doivent être placés sous surveillance pour déceler des signes et symptômes de tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant de débiter le traitement par risankizumab chez les patients présentant des antécédents de tuberculose latente ou active et chez lesquels l'administration d'un traitement approprié ne peut être confirmée.

Vaccins

Avant l'initiation du traitement par risankizumab, l'administration de tous les vaccins nécessaires doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur en matière de vaccination. Si un patient a reçu un vaccin vivant (viral ou bactérien), il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines avant de débiter le traitement par risankizumab. Les patients traités par risankizumab ne doivent pas recevoir de vaccins vivants pendant le traitement et au moins 21 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique 5.2⁹).

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave, l'administration du risankizumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre. »

⁹ Rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP.

5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Événements cardiovasculaires majeurs Infections graves Tumeurs Réactions d'hypersensibilité graves
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse Utilisation chez les patients ayant une hépatite chronique B ou C Utilisation chez les patients ayant une tumeur active documentée ou suspectée ou un antécédent de tumeur au cours des 5 ans précédant le screening, excepté pour les carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes cutanés ou le cancer du col de l'utérus. Tolérance à long terme chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère

05.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'efficacité du risankizumab a été évaluée dans 5 études cliniques de phase III comparatives, dont 4 études de supériorité, randomisées en double aveugle, versus placebo et/ou adalimumab ou ustekinumab et une étude de non-infériorité par rapport au secukinumab, randomisée, ouverte (évaluateur aveugle). Les patients inclus dans ces études étaient des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique (\pm associé un rhumatisme psoriasique) d'intensité modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Le risankizumab a été utilisé à la dose de 150 mg (2 seringues pré-remplies de 75 mg) par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines, schéma posologique retenu par l'AMM. L'adalimumab et le secukinumab ont été administrés conformément à leur AMM.

Dans les 4 études de supériorité, deux co-critères de jugement principaux ont été évalués versus placebo après 16 semaines de suivi : réponse PASI 90 et pourcentage de patients ayant un aspect des lésions « blanchi » ou « presque blanchi » apprécié par le médecin [réponse sPGA (0 ou 1)].

L'étude de non-infériorité a comporté également 2 co-critères de jugement :

- non-infériorité du risankizumab par rapport au secukinumab en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 (avec une marge de non-infériorité de 12 %)
- et supériorité du risankizumab versus secukinumab à la semaine 52 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90.

La supériorité du risankizumab par rapport au placebo à la semaine 16 ($p < 0,001$) a été démontrée dans 3 études, l'étude IMMhance ($n = 507$, randomisation 4 :1) et les études de même protocole UltIMMa-1 ($n = 506$) et UltIMMa-2 ($n = 491$) avec des pourcentages de réponses PASI 90 de 73,2 % à 74,8 % avec le risankizumab versus 2,0 % à 4,9 % avec le placebo et des pourcentages de réponses sPGA (0 ou 1) de 83,5 % à 87,8 % avec le risankizumab versus 5,1 % à 7,8 % avec le placebo.

Dans les analyses secondaires hiérarchisées de ces études, le risankizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères étudiés notamment en termes de :

- pourcentage de lésions blanchies (sPGA = 0) à la semaine 16 : 46,4 % versus 1,0 %, 36,8 % versus 2,0 %, 51,0 % versus 3,1 % respectivement pour le risankizumab versus placebo dans les études IMMhance, UltIMMa-1 et UltIMMa-2 ($p < 0,001$)
- pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 : 47,2 % versus 1,0 %, 35,9 % versus 0 % et 50,7 % versus 2,0 % respectivement pour le risankizumab versus placebo dans les études IMMhance, UltIMMa-1 et UltIMMa-2 ($p < 0,001$)

Dans les analyses secondaires hiérarchisées des études UltIMMa-1 et UltIMMa-2, la supériorité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab à la semaine 16 ($p < 0,001$) a été démontrée dans les 2 études pour l'ensemble des critères étudiés notamment en termes de :

- pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16 : 75,3 % versus 42,0 % et 74,8 % versus 47,5 % respectivement pour le risankizumab versus ustekinumab dans les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2
- pourcentage de réponses sPGA (0 ou 1) à la semaine 16 : 87,8 % versus 63,0 % et 83,7 % versus 47,5 % respectivement pour le risankizumab versus ustekinumab dans les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2
- pourcentage de lésions blanchies (sPGA = 0) à la semaine 16 : 36,8 % versus 14 % et 51,0 % versus 25,3 % respectivement pour le risankizumab versus ustekinumab dans les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2
- pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 : 35,9 % versus 12,0 % et 50,7 % versus 24,2 % respectivement pour le risankizumab versus placebo dans les études IMMhance, UltIMMa-1 et UltIMMa-2 ($p < 0,001$).

Ces différences statistiquement significatives se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 ($p < 0,001$).

Dans l'étude IMMvent ($n = 605$), le risankizumab a été supérieur à l'adalimumab à la semaine 16 sur les deux co-critères de jugement principaux, en termes de pourcentage de réponse PASI 90 (72,4 % versus 47,7 %, $p < 0,001$) et en termes de pourcentage de réponses sPGA (0 ou 1) (83,7 % versus 60,2 %, $p < 0,001$), et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 (39,9 % versus 23,0 %, $p < 0,001$).

Dans l'étude M16-766 ($n = 327$) de non-infériorité versus secukinumab, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 dans la population PP a été de 74,8 % dans le groupe risankizumab versus 70,3 % dans le groupe secukinumab, soit une différence moyenne ajustée de 4,5 % avec un $IC_{96,25\%} = [-6,0 ; 14,9]$. La borne inférieure de cet $IC_{96,25\%}$ étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de 12 %, il pouvait être conclu à la non-infériorité de risankizumab par rapport au secukinumab. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse dans la population en ITT. L'analyse de supériorité en termes de pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 52 n'est pas encore disponible.

On dispose de résultats en termes de qualité de vie, évaluée à l'aide du score DLQI (coté de 0 à 30), issus de l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés des études IMMhance, Etudes UltIMMa-1 et UltIMMa-2.

A la semaine 16, le pourcentage de patients ayant une réponse DLQI (0 ou 1), c'est-à-dire aucun impact que la qualité de vie, a été de 65,4 % versus 3,0 %, 65,8 % versus 7,8 % et 66,7 % versus 4,1 % respectivement avec le risankizumab versus placebo dans les études IMMhance, UltIMMa-1 et UltIMMa-2 ($p < 0,001$).

Dans les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2, le risankizumab a été supérieur à l'ustekinumab en termes de pourcentage de réponses DLQI (0 ou 1) à la semaine 16 avec des pourcentages de 65,8 % et 66,7 % versus 43,0 % et 46,5 % pour l'ustekinumab ($p < 0,001$).

► Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec le risankizumab ont été des infections des voies respiratoires supérieures ($> 10\%$). Les autres effets indésirables fréquents ($< 10\%$) ont été des dermatophytoses, des céphalées, du prurit, de la fatigue et des réactions au site d'injection.

Le risankizumab augmente le risque d'infection, par conséquent, doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une infection chronique, des antécédents d'infection récurrente, ou des facteurs de risque connus pour les infections. Le traitement par risankizumab ne doit pas être initié chez les patients avec une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas guérie ou convenablement traitée.

Un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant l'instauration du traitement et les patients doivent être surveillés pour déceler des signes et symptômes de tuberculose active au cours du

traitement. Les patients doivent être vaccinés avant la mise sous traitement conformément aux recommandations en vigueur.

Il existe un risque de développement d'anticorps anti-risankizumab neutralisants ou non (24 % des patients dans les études cliniques). Chez la plupart des patients, ils n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance.

Des données complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer les risques à long terme, notamment le risque de cancer. Le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, de réactions anaphylactiques graves et d'infections graves font l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion des risques.

► Discussion

Le risankizumab est un nouvel anti-IL23 ayant une AMM dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Il a montré une efficacité supérieure à celle du placebo, à l'ustekinumab et à l'adalimumab en termes de réponse PASI 90 et de réponse sPGA (0 ou 1) à la semaine 16

La non-infériorité du risankizumab par rapport au secukinumab, première anti-interleukine à avoir démontré sa supériorité par rapport à l'ustekinumab, a été démontrée en termes de pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16. Les résultats de l'analyse de supériorité ne sont pas connus à ce jour.

Les résultats des analyses secondaires hiérarchisées ont montré la supériorité du risankizumab par rapport au placebo et à l'ustekinumab sur la qualité de vie évaluée à la semaine 16 à l'aide du score DLQI avec des différences importantes, environ 60 % versus placebo et 20 % versus ustekinumab, en termes de pourcentage de patients n'ayant plus d'impact de la maladie sur leur qualité de vie (DLQI 0 ou 1).

Les résultats obtenus à la semaine 52 montrent le maintien jusqu'à ce terme de l'efficacité du risankizumab et des différences observées versus placebo et ustekinumab. Dans une étude, les données de suivi suggèrent le maintien de l'efficacité du risankizumab jusqu'à la semaine 104. Cependant, des données d'efficacité à plus long terme sont nécessaires afin d'évaluer le risque d'échappement thérapeutique.

Des données de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines) sont également nécessaires afin d'évaluer les risques cancérigènes, immunitaires et cardio-vasculaires.

Ces résultats ont été obtenus avec un niveau de preuve satisfaisant. Les études sont comparatives, randomisées en double aveugle ou ouverte avec évaluateur aveugle versus secukinumab, les effectifs ont été calculés en prenant en compte les deux co-critères de jugement principaux et dans les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2, l'analyse secondaire versus ustekinumab, l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests a été gérée par des analyses hiérarchisées et un intervalle de confiance à 96,25 % pour la différence entre risankizumab et secukinumab dans l'analyse de non-infériorité. Les patients inclus dans les études correspondent à l'indication validée par l'AMM du risankizumab et de ses comparateurs, toutefois, dans la stratégie thérapeutique, ces médicaments sont réservés à une population plus sévère de patients, en échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et avec une forme étendue de la maladie et/ou un fort retentissement psychosocial, ce qui doit surestimer l'efficacité de ces médicaments et limite la transposabilité des résultats à la pratique réelle.

Le profil de tolérance du risankizumab est similaire à celui des autres anti-interleukines avec une fréquence importante d'infections des voies respiratoires supérieures. Des précautions d'emploi sont donc nécessaires en cas d'antécédent d'infections chroniques ou récurrentes et en particulier de tuberculose. Des données de tolérance à long terme sont nécessaires pour évaluer le risque de survenue d'autres effets indésirables à long terme notamment le risque cancérigène, les effets sur l'immunité et le risque cardio-vasculaire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré les limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact de SKYRIZI sur la morbidité et la qualité de vie qui peut être qualifié d'important. En raison de l'effet purement suspensif des traitements du psoriasis en plaques et de la chronicité de cette maladie, SKYRIZI est susceptible d'être administré au long cours, par conséquent, des données complémentaires sont nécessaires pour

vérifier le maintien de l'efficacité à long terme et confirmer le bon profil de tolérance observé à court terme.

SKYRIZI apporte, au même titre que les autres traitements systémiques biologiques, une réponse au besoin de santé médical identifié partiellement couvert du fait des contre-indications, des intolérances et des phénomènes d'échappement aux traitements disponibles.

05.5 Programme d'études

L'étude M16-766 est actuellement en cours. Les résultats du co-critère de jugement principal évaluant la supériorité du risankizumab par rapport au secukinumab à 52 semaines, seront communiqués à la Commission de transparence dès qu'ils seront disponibles.

SKYRIZI est actuellement développé dans les différentes indications : le rhumatisme psoriasique, la dermatite atopique, la Maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et l'hidradénite suppurée (Maladie de Verneuil).

Deux nouvelles présentations de SKYRIZI sous forme de seringue préremplie et stylo prérempli à 150 mg sont en cours de développement. L'autorisation de mise sur le marché centralisée prévue pour ces nouvelles présentations est attendue dans les années à venir.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

L'hydratation cutanée par des 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.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques. Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (2019)¹⁰ le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés. La Société française de dermatologie recommande d'utiliser en premier lieu l'adalimumab (anti-TNF α) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/23). Les autres anti-TNF α (étanercept, infliximab) ou les anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab) peuvent être ensuite proposés. Ces recommandations ne prennent pas en considération les anti-interleukines les plus récents, le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et le guselkumab (anti-IL-23), toutefois, compte tenu des données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au secukinumab et à l'ixekizumab.

La place de l'aprémilast reste mal définie mais il montre des résultats très inférieurs à ceux des biothérapies.

¹⁰ Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEA VD. DOI: 10.1111/jdv.15340

La Commission recommande que les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab) et les inhibiteurs d'interleukines (ustekinumab, anti-IL-12 et IL-23, secukinumab et ixekizumab, anti-IL-17, et brodalumab, anti-récepteur de l'IL-17), soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

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 risankizumab est un nouvel inhibiteur de l'interleukine IL-23, dans le traitement du psoriasis en plaques.

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

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

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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.

► SKYRIZI 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 risankizumab, cette spécialité 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 partiellement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
 - de la qualité de la démonstration de l'efficacité du risankizumab et de son impact en termes de morbidité et de qualité de vie,
 - 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,
- SKYRIZI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKYRIZI 75 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 pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes de pourcentage de disparitions complètes ou presque complètes des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux), du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52,
- de la non-infériorité du risankizumab par rapport au secukinumab (COSENTYX) sur le pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16,
- d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines),

SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

07.3 Population cible

La population cible de SKYRIZI 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 avec une forme étendue et retentissement psycho-social important..

Une étude épidémiologique française réalisée en 2002 sur un échantillon représentatif de la population française a permis d'estimer la prévalence de psoriasis chronique à 5,6 % de la population générale française¹¹. La forme la plus courante de cette affection est le psoriasis en plaques chronique qui représente 75 % des cas de psoriasis selon les résultats d'une étude européenne réalisée dans un échantillon de plus de 18 000 patients atteints de psoriasis (Dubertret et al, 2006¹²). Selon cette même étude, 23 % des patients français avaient un psoriasis sévère en considérant une surface atteinte supérieure à 10 %. Parmi les patients ayant une forme sévère, 43 % ressentent un impact important sur leur qualité de vie.

En extrapolant ces données à la population française (données INED 2019), le nombre de patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique serait d'environ 1.375.000 personnes dont 316 250 auraient une forme sévère étendue. Parmi ces derniers, 136 000 auraient une forme étendue et un impact important sur la qualité de vie.

Selon l'étude Wolkenstein et al (2009)¹³, 21 % des patients ayant une forme sévère utiliseraient un traitement systémique soit 28 500 patients.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer le pourcentage 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.

¹¹ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>

¹² Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *British Journal of Dermatology* 2006;155:729–736.

¹³ Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S (2009) Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology*, 218(2), 103–109.

Conclusion

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

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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.

► Autres demandes

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

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 6 novembre 2019
Parties prenantes	Oui (Association France Psoriasis)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie B/2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 748 8 3)</u>
Demandeur	Laboratoire ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	26/04/2019 (procédure centralisée) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception : <input type="radio"/> Non <input checked="" type="radio"/> Oui
Classification ATC	L04AC18

9.1.1 Autre(s) indication(s) de l'AMM

Sans objet.