



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

ixékizumab

TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo et en seringue pré-remplis

Modifications des conditions de l'inscription

► L'essentiel

Le service médical rendu désormais important (auparavant il était modéré) dans le traitement, seul ou en association avec le méthotrexate, du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique

réfractaire au traitement symptomatique. Ils n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2^{ème} ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques (bDMARD) ou des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagées.

Les traitements biologiques actuellement disponibles comprennent des anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab et certolizumab pegol) et des inhibiteurs d'interleukines (un anti-IL12/23, l'ustekinumab, deux anti-IL17, le sécukinumab et l'ixékizumab, et récemment un anti-IL23, le guselkumab) Les anti-TNF et les anti-interleukines ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, néanmoins la Commission recommande que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

De plus, deux inhibiteurs de JAK (tsDMARD) sont disponibles, le tofacitinib (XELJANZ) et récemment l'upadacitinib (RINVOQ) qui ont également une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF α , de l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et d'un recul plus important avec les anti-TNF α , ces derniers doivent être privilégiés en 2^{ème} ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Chez les patients atteints de formes non sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place de TALTZ (ixékizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) sur un critère de jugement purement articulaire et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère que chez les patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif en échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TALTZ (ixékizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

► Recommandations particulières

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

La Commission rappelle qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

| | |
|--|--|
| Motif de l'examen | Modification des conditions d'inscription |
| Indication concernée | TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). |
| SMR | Le SMR est désormais IMPORTANT. |
| ASMR | La Commission estime que ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans son avis précédent du 4 avril 2018. Par conséquent, TALTZ (ixékizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. |
| ISP | TALTZ (ixékizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) sur un critère de jugement purement articulaire et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère que chez les patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif en échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TALTZ (ixékizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).</p> <p>En l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.</p> |
| Recommandations particulières | <p>Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixékizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>La Commission rappelle qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques</p> |

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité **TALTZ (ixékizumab) 80 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis**, un inhibiteur de l'interleukine (anti-IL-17), en date du 08/02/2019.

Ces modifications du RCP concernent notamment l'intégration des résultats d'une nouvelle étude clinique comparative versus adalimumab (anti-TNF) dans l'indication du rhumatisme psoriasique (étude SPIRIT H2H). Le présent avis décrit également les résultats des phases d'extension à 3 ans des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 dont les résultats principaux ont été analysés par la Commission.

Pour rappel, lors de son évaluation initiale d'avril 2018¹, la Commission avait en effet regretté l'absence de données comparatives versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique et avait souhaité être destinataire des résultats des études planifiées ou en cours et notamment de l'étude comparative versus adalimumab (étude SPIRIT H2H). Elle avait par ailleurs octroyé à TALTZ (ixékizumab) un service médical rendu (SMR) modéré et considéré que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

02 INDICATIONS

« Psoriasis en plaques

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

Psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent

TALTZ est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique

TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs)².

Spondyloarthrite axiale

Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 avril 2018 pour TALTZ. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16854_TALTZ_PIC_INS_Avis%20CT16854.pdf

² *Disease-modifying antirheumatic drug*

03 POSOLOGIE

« Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques. »

Pour les populations particulières, ainsi que le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.

04 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TALTZ (ixékizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif, qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Il peut être utilisé en monothérapie ou en association au MTX.

04.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate sont décrits dans le tableau 1.

Parmi ces comparateurs, on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels non-biologiques (2^{ème} ligne ou plus)**
 - Biothérapies
 - quatre anti-TNF α administrés en SC : étanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA), adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), golimumab (SIMPONI)
 - un anti-TNF α administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires)
 - un anti-IL12/23 administré en IV et en SC : ustékinumab (STELARA),
 - un autre anti-IL17 administré en SC : sécukinumab (COSENTYX),
 - Thérapie ciblée synthétique :
 - un anti-JAK administré par voie orale : tofacitinib (XELJANZ).

A noter que RINVOQ (upadacitinib), un second anti-JAK, ainsi que TREMFYA (guselkumab), un anti-IL23, ont obtenu une extension d'indication dans la même indication, et sont en cours d'évaluation par Commission à la date du présent avis.

- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3^{ème} ligne ou plus)**
 - un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de TALTZ (ixékizumab) dans le RP

| Spécialité DCI Laboratoire | CPT* identique Oui / Non | Indication | Date de l'avis | SMR (ISP) | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui / Non / en cours |
|--|--------------------------------|---|--|--------------------------|---|--|
| Anti-TNFs | | | | | | |
| ENBREL (étanercept) Pfizer Et ses biosimilaires | Non | Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | 29/10/2003 (Inscription) | Important (Avec ISP) | ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif. | Oui |
| | | | 26/06/2019 (Renouvellement d'inscription) | Important (Pas d'ISP) | Sans objet | |
| HUMIRA (adalimumab) Abbvie Et ses biosimilaires | Non | HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles. | 02/11/2005 (Inscription) | Important (Avec ISP) | HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. | Oui |
| | | | 22/06/2016 (Renouvellement d'inscription) | | Sans objet | |
| REMICADE (infliximab) MSD France Et ses biosimilaires | Non | REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. | 26/04/2006 (Inscription) | Important (Avec ISP) | En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la Commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. | Oui |
| CIMZIA (certolizumab pégol) UCB Pharma SA | Non | CIMZIA, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. | 01/10/2014 (Inscription) | Modéré (Pas d'ISP) | CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). | Oui |
| | | | 22/06/2016 (Renouvellement d'inscription) | Important (Pas d'ISP) | Sans objet | |

| | | | | | | |
|--|-----|--|-----------------------------|--------------------------|--|-----|
| SIMPONI (golimumab) MSD France | Non | SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique. | 01/02/2012 (Inscription) | Important (Pas d'ISP) | La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de rhumatisme psoriasique. | Oui |
| Inhibiteurs d'interleukines | | | | | | |
| STELARA (ustékinumab) anti-IL 12 et 23 Janssen-Cilag | Non | STELARA, seul ou en association avec le MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate. | 15/10/2014 (Inscription) | Modéré (Pas d'ISP) | Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate. | Oui |
| COSENTYX (sécukinumab) anti-IL-17 Novartis Pharma | Oui | COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismeaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate. | 22/06/2016 (Inscription) | Modéré (Pas d'ISP) | Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond), - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et, - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab | Oui |

| | | | | | | |
|--|-----|---|-----------------------------|--|---|-----|
| | | | | | (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. | |
| Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 | | | | | | |
| OTEZLA (aprémilast) <i>Celgene</i> | Non | OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. | 02/12/2015 (Inscription) | <u>Insuffisant</u> en monothérapie <u>Faible</u> en association quand bDMARD non envisagé (Pas d'ISP) | Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. | Oui |
| Inhibiteurs de Janus Kinase | | | | | | |
| XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer</i> | Non | Tofacitinib en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. | 05/12/2018 (Inscription) | Modéré (Pas d'ISP) | ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017 dans le traitement, seul ou en association avec le MTX, du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant à ce jour aucune demande de prise en charge n'a été sollicitée par le laboratoire dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

TREMFYA (guselkumab, anti-IL23) et RINVOQ (upadacitinib, anti-JAK) ont obtenu une AMM le 20/11/2020 et le 22/01/2021 dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). Ces deux spécialités peuvent être utilisés en monothérapie ou en association au méthotrexate. Leur évaluation par la Commission de la Transparence est en cours à la date du présent avis. Ils sont retenus comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales **Erreur ! Signet non défini.**

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TALTZ (ixékizumab) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte en cas de réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) sont les médicaments cités ci-dessus.

05 MODIFICATIONS APPORTEES AU RCP (CF ANNEXE)

Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées du 19/04/2018 au 14/01/2021 concernant les rubriques suivantes :

- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout des résultats de l'étude d'interactions médicamenteuse RHBQ qui ne montre aucun impact significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments.
- 4.8. Effets indésirables : ajout de l'effet indésirable peu fréquent, « maladie inflammatoire chronique de l'intestin ».
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques : ajout des résultats de l'étude de phase IIIb/IV (SPIRIT-H2H) décrits ci-dessous, des données cliniques à 5 ans dans le psoriasis en plaques, à 3 ans dans le rhumatisme psoriasique, des données cliniques de l'étude IXORA-R versus guselkumab et IXORA-S versus ustékinumab dans le psoriasis en plaques et de l'étude RHBQ dans le psoriasis génital.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni :

- les résultats finaux de l'étude SPIRIT-H2H³ de phase IIIb/IV, de supériorité, randomisée, comparative, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab. Il s'agit de la première étude comparative de l'ixékizumab par rapport à un comparateur actif dans le rhumatisme psoriasique. Pour rappel, ces résultats avaient été demandés par la Commission dans son avis du 4 avril 2018 et ont été intégrés dans le RCP.
- les résultats des phases d'extension à 3 ans de deux études cliniques d'efficacité et de tolérance de phase III randomisées et en double aveugle dont les résultats principaux avaient été analysés par la Commission dans son avis du 4 avril 2018 :
 - l'étude SPIRIT-P1⁴, versus placebo et adalimumab, chez des patients naïfs de traitements biologiques (bDMARD) soit en 2^{ème} ligne et plus.
 - l'étude SPIRIT-P2⁵, versus placebo, chez des patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un anti-TNF, soit en 3^{ème} ligne et plus.

³ Smolen JS et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*.

⁴ Chandran V et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2774-2784.

⁵ A.M Orbai et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors: 3-Year Follow-Up (SPIRIT-P2). *Rheumatol Ther*.

06.1 Efficacité

6.1.1 Etude SPIRIT H2H comparative en ouvert versus adalimumab

6.1.1.1 Méthode

| Etude SPIRIT H2H (RHCF) ³ | |
|---|---|
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif. |
| Méthode | Etude de phase IIIb/IV de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert avec évaluateurs en aveugle, en groupes parallèles, comparative versus adalimumab. |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés ≥ 18 ans - Naïfs de traitements biologiques - Atteints de rhumatisme psoriasique répondant aux critères CASPAR⁶ et diagnostiqués depuis au moins 6 mois à l'inclusion - Rhumatisme psoriasique actif défini par la présence d'au moins 3/66 articulations gonflées et au moins 3/68 articulations douloureuses - Atteints d'un psoriasis en plaques actif avec une surface corporelle atteinte supérieure ou égale à 3 % - Avec une réponse inadéquate à au moins 1 traitement de fond conventionnel. |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de psoriasis induit par un médicament - Diagnostic d'autres syndromes inflammatoires articulaires - Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique active - Traitement ou antécédent de traitement par une biothérapie ou un immunomodulateur (hors inhibiteurs des PDE4 - permis jusqu'à 8 semaines avant la randomisation) - Traitement de fond conventionnel dans les 8 semaines avant la randomisation (sauf méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine ou hydroxychloroquine) ou arrêt de ces derniers dans les 12 semaines avant la randomisation - Traitement par corticoïdes oraux > 10 mg/jour de prednisone ou équivalent ou un traitement à doses variables de corticostéroïdes oraux dans les 4 semaines avant la randomisation - Injection de corticoïdes 6 semaines avant la randomisation ou injection prévue dans les 24 premières semaines de l'étude - Utilisation concomitante d'AINS ou d'inhibiteurs de COX-2 (sauf si dose stable au moins 2 semaines avant la randomisation) - Utilisation de traitement systémique non biologique pour la prise en charge du psoriasis ou photothérapie 4 semaines avant la randomisation (sauf méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine ou hydroxychloroquine) ou utilisation d'un traitement topique pour le psoriasis 2 semaines avant la randomisation (sauf les stéroïdes topiques du groupe 1 de l'OMS) - Antécédent d'utilisation d'anti-intégrine alpha 4. |
| Schéma de l'étude | <p>Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement (ixékizumab ou adalimumab) selon un ratio 1 :1.</p> <p>L'étude a été divisée en 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Période 1 : période allant jusqu'à 28 jours avant la randomisation (semaine 0 – visite 2) au cours de laquelle l'éligibilité des patients a été évaluée. |

⁶ Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

| | | | | | |
|--|--|-------------------------------|---|---|------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Période 2 : période de traitement en ouvert de la semaine 0 (visite 2) à la semaine 52 (visite 11) incluse. • Période 3 : période suivi post-traitement d'un minimum de 12 semaines après la dernière visite sous traitement ou après la visite d'arrêt prématuré de l'étude. <p>Bien que la période 2 ait duré 52 semaines, le critère principal de l'étude ainsi que les critères secondaires hiérarchisés ont été évalués à 24 semaines de traitement.</p> <p>La posologie et la fréquence d'administration utilisées correspondaient à celles mentionnées dans le RCP en vigueur de l'adalimumab et de l'ixékizumab. Les patients sous csDMARDs à l'entrée dans l'étude poursuivaient leur traitement à dose stable.</p> | | | | |
| Traitements étudiés | Groupe de traitement | Dose à la semaine 0 | Dosage | Fréquence | Voie d'administration |
| | Ixékizumab | 160 mg pour tous les patients | 80 mg | Toutes les 2 semaines (Q2W) de la semaine 2 à la semaine 12 puis toutes les 4 semaines (Q4W) chez les patients atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère | Sous cutanée |
| | | | | Q4W dès la semaine 4 pour les autres patients | |
| Adalimumab | 80 mg pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère | 40 mg | Q2W dès la semaine 1 pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère | Sous cutanée | |
| | 40 mg pour les autres patients | | Q2W dès la semaine 2 pour les autres patients | | |
| Critère de jugement principal composite | Pourcentage de patients ayant simultanément des réponses ACR 50 et PASI 100 à la semaine 24. | | | | |
| Critères de jugement secondaires hiérarchisés | <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients atteignant une réponse ACR50 à la semaine 24 • Pourcentage de patients atteignant une réponse PASI 100 à la semaine 24 <p>A noter que d'autres critères de jugement secondaires non-hiérarchisés concernant le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et psoriasis de l'ongle ainsi que sur la qualité de vie des patients ont été évalués à la semaine 52. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci ne sont pas présentés</p> | | | | |
| Taille de l'échantillon | En faisant l'hypothèse que la proportion de patients atteignant simultanément l'ACR50 et le PASI100 à la semaine 24 serait de 13,6 % dans le groupe adalimumab et 31,3 % dans le groupe ixékizumab, comme observé dans l'étude SPIRIT-P1 menée chez des patients naïfs de traitement biologique, 550 patients (275 par groupe) étaient nécessaires pour démontrer, la supériorité statistiquement significative de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab à l'aide d'un test de Fisher bilatéral avec un risque d'erreur alpha de 5 % et une puissance de 99 % | | | | |
| Méthode d'analyse des résultats | <p>Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population en ITT définie comme tous les patients randomisés. Les patients ont été analysés selon le groupe de traitement attribué à la randomisation.</p> <p>Les analyses de tolérance de la période 2 ont été conduites sur la population de tolérance, définie comme tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement étudié. Les patients ont été analysés selon le groupe de traitement attribué à la semaine 0.</p> <p>L'ensemble des analyses des critères de jugement a été effectué avec des tests bilatéraux et un risque alpha global de 5 %.</p> <p>Une procédure hiérarchique a été mise en place pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires principaux pour contrôler l'inflation du risque alpha dû aux analyses multiples. Ces critères ont donc été testés séquentiellement au risque d'erreur 5 % selon l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Test 1 pour le critère de jugement principal : proportion de patients atteignant simultanément l'ACR50 et le PASI 100 à la semaine 24. 2. Test 2 pour le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé : proportion de patients atteignant ACR50 à la semaine 24. Si le test pour le critère principal était significatif, un test de non-infériorité pour ce critère secondaire était réalisé. La marge pré spécifiée de - 12 % a été utilisée pour tester la non-infériorité. Cette marge de non-infériorité a été choisie selon les recommandations de conception des études de non-infériorité de la FDA | | | | |

et de l'EMA afin de conserver environ 50 % de l'effet du traitement d'adalimumab observé dans les études historiques de phase III.

3. Test 3 pour le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé : proportion de patients atteignant PASI 100 à la semaine 24. Si la non-infériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab était démontrée sur l'ACR50, un test de supériorité pour ce critère était réalisé

Si un test dans cette séquence était non significatif, alors les tests suivants étaient considérés comme non significatifs. Aucun ajustement pour les comparaisons multiples n'a été fait pour les autres analyses.

La méthode d'analyse principale pour les variables catégorielles d'efficacité et de données de santé a été le modèle de régression logistique tenant compte du traitement, de l'utilisation de traitement conventionnel à l'inclusion et de la présence de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion.

Dans le cas où le modèle de régression logistique ne convergait pas à cause de données disparates, un test exact de Fisher a été utilisé.

La méthode NRI (imputation en non-réponse) a été utilisée pour les données manquantes.

La méthode d'analyse principale pour les variables continues d'efficacité et de données de santé a été les modèles mixtes en mesures répétées (MMRM). Le modèle a inclus le groupe de traitement, l'utilisation concomitante de traitement conventionnel à l'inclusion, la présence de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion et le temps comme facteurs, la valeur à l'inclusion comme co-variable et deux termes d'interaction : temps par valeur à l'inclusion et temps par groupe de traitement. Un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) et la méthode d'imputation mBOCF (version modifiée du report de la valeur observée à l'inclusion) ont été utilisés comme méthode d'analyse secondaire pour les comparaisons des traitements des variables continues et des données de santé. L'analyse ANCOVA a tenu compte du groupe de traitement, de l'utilisation de traitement conventionnel à l'inclusion et de la présence de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion ainsi que de la valeur à l'inclusion de la variable considérée.

6.1.1.2 Résultats d'efficacité

► Disposition et caractéristiques des patients

Au total, 566 patients ont été randomisés, 283 patients dans le groupe ixékizumab et 283 patients dans le groupe adalimumab, correspondant à la population ITT.

Au total, 83 patients (14,7 %) sont sortis de l'étude :

- 46 patients (16,3 %) dans le groupe adalimumab : les raisons les plus fréquentes ont été les événements indésirables (7,4 %), l'arrêt sur décision du patient (4,9 %) et le manque d'efficacité (2,8 %)
- 37 patients (13,1 %) dans le groupe ixékizumab : les raisons les plus fréquentes ont été les événements indésirables (4,6 %), l'arrêt sur décision du patient (3,2 %), le manque d'efficacité (3,2 %).

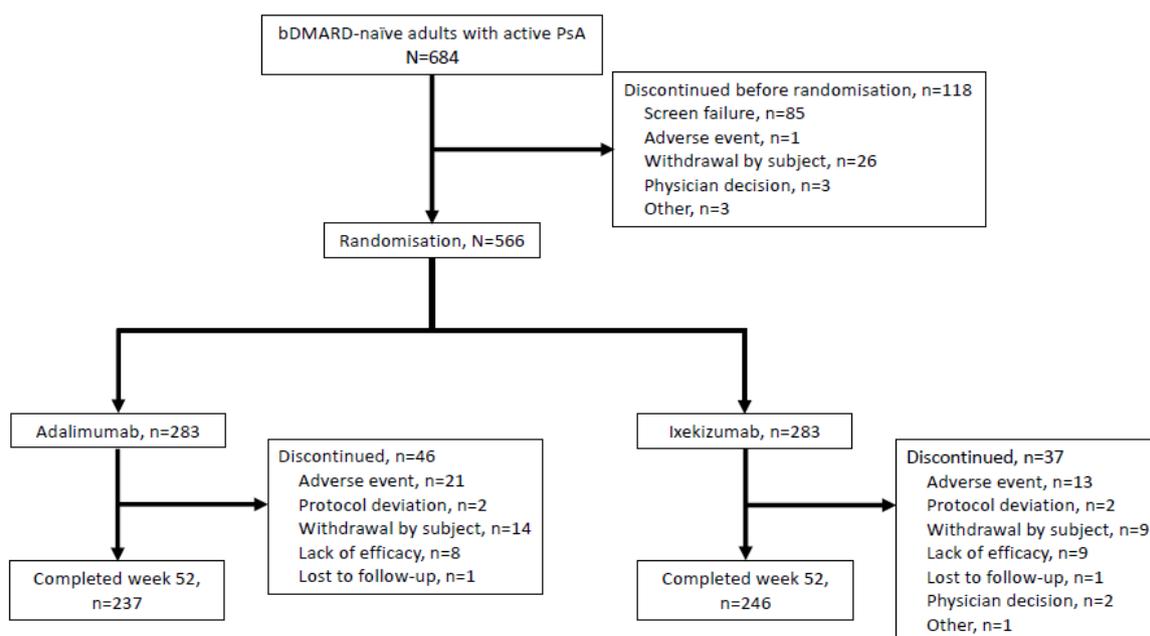


Figure 1 : Diagramme de flux de SPIRIT H2H

Les caractéristiques démographiques, la durée d'évolution de la maladie et les caractéristiques à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes de traitement.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 47,9 ans avec une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (91,7 %) et de sexe masculin (55,1 %). Le poids moyen des patients était de 83,6 kg avec un IMC moyen de 29,8 kg/m².

La durée moyenne d'évolution des symptômes du rhumatisme psoriasique était de 7,5 ans et l'ancienneté moyenne du diagnostic du rhumatisme psoriasique de 6,2 ans. A l'inclusion, les valeurs moyennes de NAG⁷, NAD⁸ et HAQ-DI étaient respectivement de 20,2 ; 10,4 et 1,2 et étaient similaires entre les groupes de traitement. A l'inclusion, 54,2 % des patients avaient un score LEI⁹ > 0, 63,7 % un score SPARCC¹⁰ d'enthésite > 0, 17,7 % un score LDI-B > 0 et 39,5 % un taux de CRP > 6 mg/L.

Enfin, 69,3 % des patients recevaient un traitement conventionnel et 59,4 % du méthotrexate.

Des différences entre les groupes de traitement concernant certaines caractéristiques démographiques et cliniques ont été retrouvées, notamment le poids (85,3 kg pour ixékizumab vs 81,9 kg pour le groupe adalimumab), le score moyen SPARCC d'enthésite (4,9 pour le groupe ixékizumab vs 5,7 pour le groupe adalimumab) et le score moyen de fatigue NRS (5,9 pour ixékizumab vs 6,5 pour adalimumab).

► Critère de jugement principal : Réponses ACR50 et PASI100 à la semaine 24

A la semaine 24, le nombre de patients ayant atteint simultanément une réponse ACR50 et PASI100 a été supérieur dans le groupe ixékizumab (36,0 %) par rapport au groupe adalimumab (27,9 %). La différence entre les groupes de 8,1 % a été statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (IC_{95%} [0,5 ; 15,8] ; p = 0,036).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Non infériorité sur l'ACR50 à la semaine 24

Au total, 50,5 % des patients traités par l'ixékizumab et 46,6 % des patients traités par l'adalimumab ont atteint un ACR 50 à la semaine 24. Considérant une différence de 3,9 % avec un IC_{95%} [- 4,3 % ; 12,1 %] dans l'analyse en ITT et borne de non-infériorité pré-spécifiée de -12 %, la non-infériorité

⁷ NAG (Nombre d'articulation gonflées)

⁸ NAD (Nombre d'articulation douloureuses)

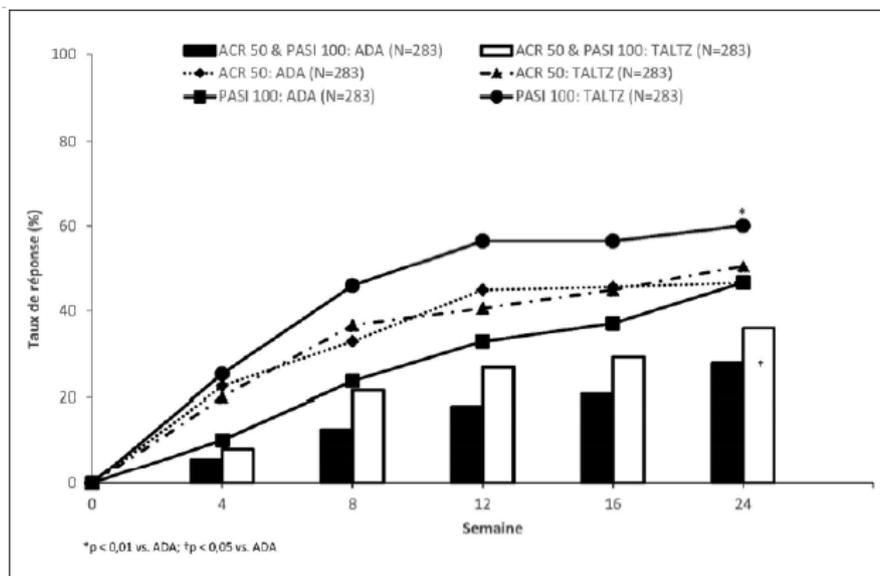
⁹ LEI (*Leeds enthesitis Index*)

¹⁰ SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab sur l'ACR50 a été démontrée au risque d'erreur alpha 5 %.

2. Supériorité sur le PASI100 à la semaine 24

Le pourcentage de patients ayant une réponse PASI100 à la semaine 24 a été de 60,1 % dans le groupe ixékizumab et 46,6 % dans le groupe adalimumab. La supériorité a donc été démontrée au risque d'erreur alpha 5 % ($\Delta = 13,4 \%$, IC_{95%} [5,3 % ; 21,6 %], $p = 0,001$).



** Administration de TALTZ 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 puis toutes les 4 semaines pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines pour les autres patients. Administration d'ADA 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1 pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 40 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines pour les autres patients. Un niveau de significativité a été fourni uniquement pour un critère ayant été prédéfini et ajusté pour la multiplicité.

Figure 2 : Taux de réponse entre la semaine 0 et la semaine 24 pour le critère principal (ACR50 & PASI100) et pour les critères secondaires hiérarchisés (ACR50 ; PASI100) de l'étude SPIRIT H2H

Les autres critères de jugement secondaires n'étaient pas hiérarchisés et sont donc considérés comme exploratoires.

6.1.2 Etude SPIRIT- P1 : phase d'extension en ouvert

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo avec un groupe actif de référence adalimumab (anti-TNF α), menée en double aveugle pendant 24 semaines suivie d'une phase d'extension en ouvert pour une durée totale de 3 ans.

L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de l'ixékizumab aux posologies de 80 mg toutes les deux semaines (Q2W) ou 80 mg toutes les quatre semaines (Q4W = posologie validée par l'AMM), par rapport au placebo chez des patients naïfs de bDMARDs¹¹.

Au total, parmi les 417 patients inclus dans la période en double aveugle, 300 patients sont entrés dans la période d'extension long terme. La visite de la semaine 156 (3 ans) a été atteinte par 243 patients (81,0 %) dont 121 patients (80 %) traités par ixékizumab 80 mg Q4W. La raison la plus fréquente de l'arrêt du médicament à l'étude pendant la phase d'extension en ouvert a été la survenue d'événements indésirables ($n = 33$; 57,9 %). Cette raison a été plus fréquente chez les patients traités par ixékizumab 80 mg Q2W ($n = 20$; 74,1 %) que par ixékizumab 80 mg Q4W ($n = 13$; 43,3 %).

Les résultats de la phase ouverte de SPIRIT-P1 à la semaine 156 pour le groupe 80 mg Q4W (posologie de l'AMM) ont suggéré un maintien de l'efficacité :

¹¹ bDMARD : *biologic Disease Modifying AntiRheumatic Drug*

- La proportion de patients répondeurs ACR20¹² a été de 50,5 % (n = 54/107) ;
- Concernant l'évaluation physique, l'amélioration moyenne du score total HAQ-DI¹³ par rapport à l'inclusion a été de - 0,37 (ET = 0,57) ;
- Concernant l'évaluation radiographique de la progression des dommages structuraux, la variation moyenne du score mTSS¹⁴ par rapport à l'inclusion a été de 1,10 (ET = 4,96) ;
- Concernant l'évaluation cutanée, parmi les patients présentant un psoriasis en plaques avec une surface corporelle atteinte BSA ≥ 3 %, le taux de réponse PASI 75¹⁵ a été de 47,9 % (n = 35/73).

6.1.3 Etude SPIRIT- P2 : phase d'extension en ouvert

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle pendant 24 semaines et suivie d'une extension en ouvert pour une durée totale de 3 ans. L'objectif était de démontrer la supériorité de l'ixékizumab 80 mg administré toutes les deux semaines (Q2W) ou toutes les quatre semaines (Q4W), par rapport au placebo, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez des patients avec une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement biologique (bDMARD).

Au total, parmi les 363 patients inclus dans la période en double aveugle, 310 patients sont entrés dans la période d'extension dont 157 traités par ixékizumab 80 mg Q4W (posologie de l'AMM) et 59,2 % (n = 93) d'entre eux ont terminé la visite de la semaine 156.

La raison la plus fréquente de sortie d'étude a été le manque d'efficacité (30,3 %) qui comptabilisait également les patients remplissant les critères d'arrêt obligatoire.

Les résultats de la phase ouverte de SPIRIT-P2 à la semaine 156 pour le groupe 80 mg Q4W (posologie de l'AMM) ont suggéré un maintien de l'efficacité :

- la proportion de patients répondeurs ACR20 a été de 55,2 % (n = 67/122) et le pourcentage de patients avec une activité minimale de la maladie¹⁶ a été de 30,8 % (n = 38),
- concernant l'évaluation physique, l'amélioration moyenne du score total HAQ-DI par rapport à l'inclusion a été de - 0,4 (ET = 0,5),
- concernant l'évaluation cutanée, parmi les patients présentant un psoriasis en plaques avec une surface corporelle atteinte BSA ≥ 3 %, le taux de réponse PASI75 a été de 57,6 % (n = 39/68).

¹² L'ACR (*American College of Rheumatology*) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans le rhumatisme psoriasique. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD sur 68), le nombre d'articulations gonflées ou synovites (NAG sur 66), la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

La réponse ACR 20 correspond à : au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion du nombre NAD et du NAG et au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion sur au moins 3 des 5 paramètres suivants :

- la douleur évaluée par le patient (Echelle Visuelle Analogique - EVA) ;
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA)
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA) ;
- le statut fonctionnel mesuré par le score HAQ-DI ;
- l'inflammation biologique, mesurée par le dosage de la CRP.

¹³ Score du *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

¹⁴ Le score de Sharp modifié varie de 0 à 528. Un score élevé indique des dommages structuraux plus importants.

¹⁵ PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) : indice composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et de la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieurs et supérieurs). Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Une réponse PASI 75 traduit une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial.

¹⁶ MDA : *Minimal Disease activity*

06.2 Tolérance

6.2.1 Etude SPIRIT H2H

Les données de tolérance de l'étude SPIRIT H2H ont été analysées pendant la période en ouvert de 52 semaines sur la population de tolérance, constituée des 566 patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement (283 patients dans chaque groupe).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable survenu ou aggravé en cours de traitement a été plus élevé dans le groupe ixékizumab par rapport au groupe adalimumab (73,9 % et 68,6 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été plus faible dans le groupe ixékizumab par rapport au groupe adalimumab (4,2 % et 12,4 % respectivement).

Le pourcentage d'arrêts de traitement pour cause d'événement indésirable a été de 4,2 % pour l'ixékizumab et de 7,4 % pour l'adalimumab.

Les EI les plus fréquents ont été des réactions au site d'injection (10,6 % avec ixékizumab et 3,5 % avec adalimumab) et des infections (42 % et 39,2 % pour l'ixékizumab et l'adalimumab respectivement), principalement des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures, de sévérité faible à modérée.

Le profil de tolérance observé dans cette étude a été cohérent avec le profil de tolérance connu de l'ixékizumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de psoriasis en plaques modéré à sévère.

6.2.2 Etudes SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2

En termes de tolérance, pour la population globale des études, 76 % des patients de l'étude SPIRIT-P1 et 75,2 % des patients de SPIRIT-P2 ont présenté au moins un événement indésirable. Les infections des voies aériennes supérieures étaient ceux les plus fréquemment rapportés (9 % pour SPIRIT-P1 et 15,2 % pour SPIRIT-P2).

Au total, 11,7 % des patients de SPIRIT-P1 et 10,3 % des patients de SPIRIT-P2 ont présenté un événement indésirable grave.

Pour SPIRIT-P1, un décès est survenu à la suite d'un accident vasculaire cérébral au cours de la période d'extension.

Pour SPIRIT-P2, trois décès ont été rapportés au cours de la période d'extension : un patient est décédé d'un arrêt cardio respiratoire et un autre patient d'un infarctus du myocarde, Le troisième patient est décédé des suites d'un carcinome rénal métastatique

Aucun décès n'a été considéré comme relié au traitement à l'étude par l'investigateur.

En termes d'immunogénicité, la présence d'un anticorps anti-médicament apparu sous traitement (TE-ADA) a été observée pour 13,9 % (n = 53) des patients de SPIRIT-P1 et 10,5 % (n = 34/325) des patients de SPIRIT-P2 entre la semaine 0 et la semaine 156. Parmi ces patients positifs au TE-ADA, 41,5 % et 26,5 % d'entre eux pour SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 respectivement ont présentés des anticorps neutralisants.

Au total, 28,3 % pour SPIRIT-P1 et 24,2 % pour SPIRIT-P2 des patients positifs au TE-ADA ont eu une réaction au site d'injection et 5,7% pour SPIRIT-P1 et 12,1% ont eu une réaction allergique non-anaphylactique ou d'hypersensibilité.

06.3 Résumé & discussion

6.3.1 Etudes SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2

Les résultats des phases d'extension des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 ont montré un maintien de l'efficacité de TALTZ (ixékizumab) à 3 ans sur les scores ACR20, HAQ-DI, mTSS et PASI75 chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique naïfs de traitement biologique (SPIRIT-P1), et ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un traitement biologique (SPIRIT-P2). Le profil de tolérance de TALTZ (ixékizumab) a été cohérent avec les données précédemment rapportées dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté pendant la période d'extension à long terme.

6.3.2 Etude SPIRIT H2H

SPIRIT H2H est une étude de phase IIIb/IV de supériorité, randomisée, menée en ouvert avec évaluateurs en aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF α). Il s'agit de la première étude comparative de l'ixékizumab par rapport à un comparateur actif dans le rhumatisme psoriasique. Pour rappel, dans son avis initial du 4 avril 2018, la Commission avait regretté l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable et avait demandé à être destinataire des résultats de l'étude SPIRIT H2H alors en cours.

Les patients inclus dans l'étude SPIRIT H2H étaient atteints de rhumatisme psoriasique, et d'un psoriasis en plaques actif concomitant, avaient eu une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et étaient naïfs de traitement biologique.

Les patients ont été randomisés dans deux groupes de traitement (ixékizumab ou adalimumab) selon un ratio 1 :1. Ces deux médicaments ont été administrés selon les posologies de l'AMM.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes de traitement.

► Efficacité

Le critère de jugement principal ainsi que les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés à la semaine 24. Une procédure d'analyse hiérarchique a été mise en place entre le critère de jugement principal et certains critères de jugement secondaires afin de contrôler le risque alpha bilatéral à 0,05.

Au total :

- La supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab a été démontrée sur le critère de jugement principal, le pourcentage de patients atteignant simultanément une réponse ACR50 et PASI 100 à la semaine 24 avec une différence de 8,1 % (IC_{95%} [0,5 % ; 15,8 %] ; $p = 0,036$) ;
- A la semaine 24, l'ixékizumab a également démontré par rapport à l'adalimumab une non-infériorité sur l'ACR50, respectivement 50,5 % et 46,6 % des patients, soit une différence de 3,9 % (IC_{95%} [-4,3 % ; 12,1 %] ; BNI : -12,5 %) ;
- concernant la proportion des patients atteignant un PASI100, l'ixékizumab était supérieur à l'adalimumab de façon statistiquement significative, respectivement 60,1 % et 46,6 % des patients répondeurs soit une différence de 13,4 % (IC_{95%} [5,3 % ; 21,6 %], $p = 0,001$).

Les résultats sur les critères de jugements secondaires non hiérarchisés (notamment la qualité de vie) sont considérés comme exploratoires.

► Tolérance

Les données de tolérance ont été évaluées durant la période en ouvert de 52 semaines sur les 566 patients randomisés. Le pourcentage d'événements indésirables a été plus important dans le groupe ixékizumab (73,9 %) par rapport au groupe adalimumab (68,6 %), cependant le pourcentage d'événements indésirables graves a été plus important dans le groupe adalimumab (12,4 %) par rapport au groupe ixékizumab (4,2 %). Le traitement par ixékizumab a entraîné plus de réactions au

site d'injection que l'adalimumab (10,6 % vs 3,5 % respectivement) ainsi que plus d'infections (42 % pour l'ixékizumab vs 39,2 % pour l'adalimumab).

Au total, le profil de tolérance observé dans cette étude a été cohérent avec le profil de tolérance connu de l'ixékizumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de spondyloarthrite axiale et de psoriasis en plaques modéré à sévère.

► Discussion

Lors de l'évaluation initiale de TALTZ (ixékizumab) en 2018, la Commission avait regretté l'absence de comparaison à un anti-TNF et avait souhaité être destinataire des résultats d'efficacité de l'étude en cours versus adalimumab ainsi que des données de tolérance à long terme.

L'étude SPIRIT H2H a permis de démontrer la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et d'un psoriasis en plaques actif concomitant, en termes de pourcentage de patient atteignant simultanément une réponse ACR50 et PASI100 (critère de jugement principal), ainsi que la non-infériorité sur le pourcentage de patients atteignant une réponse ACR50 (critère de jugement secondaire hiérarchisé). La tolérance semblait similaire à celle de l'adalimumab à l'exception d'une augmentation des réactions au site d'injection, et en ligne avec le profil de tolérance connu de l'ixékizumab.

La non infériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab sur un critère pertinent dans cette indication (ACR50) a été démontrée bien que cette étude comporte certaines limites (caractère ouvert alors que plusieurs composantes de l'ACR 50 sont auto-évaluées par le patient, inclusion uniquement de patients avec un psoriasis en plaques actif concomitant limitant la représentativité de l'utilisation réelle de TALTZ (ixékizumab), absence de données versus adalimumab après 24 semaines et pertinence clinique discutable dans le rhumatisme psoriasique du critère de jugement principal et supériorité attribuable au critère cutané).

Les résultats des phases d'extension à long terme des études SPIRIT P1 et P2 suggèrent un maintien de l'efficacité et un profil de tolérance similaire à celui observé initialement ainsi que dans les autres indications pour lesquelles cette spécialité est disponible.

Au vu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, et tenant compte des phénomènes d'échappements observés avec les traitements du rhumatisme psoriasique, l'ixékizumab est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert par les traitements actuellement disponibles dans cette indication.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations en vigueur de la SFR en 2018¹⁷, l'objectif de la prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées pour les arthrites et les enthésites.

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique

¹⁷ Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2018; 85:275-284

réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

En 2^{ème} ligne, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques (bDMARD) et des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17-A, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non).
- Un inhibiteur de l'interleukine 23 qui a récemment obtenu une AMM en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, néanmoins la Commission recommande que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus). A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version **Erreur ! Signet non défini.** ne font plus de hiérarchie entre ces traitements bien qu'elles évoquent un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, des incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Il est cependant précisé qu'en cas d'atteinte cutanée, un anti-interleukine peut être préféré aux anti-TNF.

De plus, deux inhibiteurs de JAK (tsDMARD) sont disponibles, le tofacitinib (XELJANZ) et récemment l'upadacitinib (RINVOQ) qui ont également une AMM en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Compte tenu de l'absence d'études cliniques ayant comparé directement le tofacitinib aux anti-TNF α , de l'absence de supériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab et d'un recul plus important avec les anti-TNF α , ces derniers doivent être privilégiés en 2^{ème} ligne de traitement de fond. En l'absence de données versus les anti-interleukines, la place des anti-JAK ne peut être précisée par rapport à ces médicaments.

Les recommandations de l'EULAR **Erreur ! Signet non défini.**, indiquent également que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place de TALTZ (ixékizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) sur un critère de jugement purement articulaire et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère que chez les patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif en échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TALTZ (ixékizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

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

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

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

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

► La spécialité TALTZ est un traitement de fond à visée symptomatique.

► Au regard des nouvelles données disponibles et notamment de la démonstration de la non-infériorité par rapport à l'adalimumab sur le pourcentage de patients atteignant une réponse ACR50 dans l'étude SPIRIT-H2H et malgré les limites inhérentes à cette étude, son rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses notamment des anti-TNF avec pour certains un recul d'utilisation d'environ 15 ans (cf. paragraphe 04 du présent avis).

► La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention compte tenu notamment du recul dont on dispose avec ces médicaments en termes d'efficacité et de tolérance. La place de TALTZ (ixékizumab) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF (cf. paragraphe 07 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son caractère invalidant dans ses formes graves,
- du faible effectif de patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur,
- du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF, les autres anti-interleukines, un anti-PDE4 et les anti-JAK mais de la persistance d'un besoin à disposer d'alternatives du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en raison de la démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs à l'ACR20 et sur la capacité fonctionnelle en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement, la supériorité par rapport au placebo sur l'efficacité structurale et la non-infériorité par rapport à l'adalimumab sur le pourcentage de patients répondeurs de l'ACR 50 en 2^{ème} ligne de traitement,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins par rapport aux autres thérapies disponibles (hospitalisation etc),

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TALTZ (ixékizumab) est désormais important dans l'indication de l'AMM.

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans son avis précédent du 4 avril 2018. Par conséquent, TALTZ (ixékizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen et d'adoption : 19 mai 2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo prérempli 1 stylo pré-rempli unidose(s) en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 607 5 9) 2 stylos pré-remplis unidose(s) en verre de 1 ml (CIP : 34009 300 607 6 6) TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue préremplie 1 seringue(s) préremplie(s) en verre unidose(s) de 1 ml (CIP : 34009 300 607 9 7) 2 seringue(s) préremplie(s) en verre unidose(s) de 1 ml (CIP : 34009 300 608 0 3) |
| Demandeur | LILLY FRANCE |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | 25 avril 2016 (AMM initiale, procédure centralisée) : psoriasis en plaques de l'adulte 18 janvier 2018 (Extension d'indication) : rhumatisme psoriasique 2 juin 2020 (Extension d'indication) : spondyloarthrite axiale 36 juin 2020 (Extension d'indication) : psoriasis de l'enfant Rectificatif d'AMM concerné : 18 juillet 2019 (Rubriques 4.5 et 5.1 du RCP) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne rhumatologie ou en pédiatrie. Médicament d'exception |
| Code ATC | L04AC13 |

| RCP TALTZ du 18/01/2018 | RCP TALTZ actuel du 14/01/2021 |
|--|---|
| | <p>Variation type II (EMA/H/C/003943/II/0016) Avis positif du 19/04/2018 - Ajout étude RHBS (IXORA-S, ixékizumab vs ustekinumab dans le psoriasis en plaques) Variation de type II (EMA/H/C/003943/II/0018) Avis CHMP du 25/05/2018 – Ajout des données de l'étude RHBQ (Psoriasis Génital) Groupe de variations de type II EMA/H/C/003943/II/0026/G Avis du CHMP du 18/07/2019 - Ajout des résultats de l'étude d'interaction RHBU. Rubrique 4.5 du RCP « INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES » et ajout des résultats de l'étude comparative RHCF ixékizumab versus adalimumab dans le rhumatisme psoriasique. Rubrique 5.1 du RCP « PHARMACODYNAMIE » Décision de Commission Européenne du 02/06/2020 - Extension d'indication dans la Spondyloarthrite axiale Variation de type IB (EMA/H/C/003943/IB/0035) Avis positif du 24/06/2020 suite à procédure LEG sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Décision de la Commission Européenne du 26/06/2020 - Extension d'indication dans le psoriasis pédiatrique Décision de la Commission Européenne du 17/12/2020 - Renouvellement illimité de l'AMM Variation de type II (EMA/H/C/003943/II/0038/G) Avis positif du 14/01/2021 - Données cliniques à 5 ans dans le psoriasis en plaques, à 3 ans dans le rhumatisme psoriasique et données cliniques de l'étude IXORA-R versus guselkumab dans le psoriasis en plaques</p> |
| <p>4. INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Psoriasis en plaques</p> <p>Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p> | <p>4. INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p><u>Psoriasis en plaques</u></p> <p>Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</p> <p><u>Psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent</u></p> |

| | |
|---|--|
| <p>Rhumatisme psoriasique</p> <p>Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1).</p> | <p>Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.</p> <p><u>Rhumatisme psoriasique</u></p> <p>Taltz, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Spondyloarthrite axiale</u></p> <p><i>Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)</i> Taltz est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.</p> <p><i>Spondyloarthrite axiale non radiographique</i> Taltz est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).</p> |
| <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Taltz est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Taltz est indiqué.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><i>Psoriasis en plaques</i> La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines.</p> | <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Ce médicament Taltz est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Taltz il est indiqué.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><i>Psoriasis en plaques chez l'adulte</i> La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis d'une dose d'entretien de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines (1x/4 sem.).</p> <p><i>Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 ans et plus)</i></p> |

Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques.

Les données d'efficacité et de sécurité chez l'enfant âgé de moins de 6 ans ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1). Les données disponibles ne soutiennent pas une posologie pour un poids corporel inférieur à 25 kg. La dose recommandée en injection sous-cutanée chez l'enfant est basée sur les catégories de poids suivantes :

| Poids corporel de l'enfant | Dose initiale recommandée (Semaine 0) | Dose recommandée toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) par la suite |
|----------------------------|---------------------------------------|---|
| Supérieur à 50 kg | 160 mg (deux injections de 80 mg) | 80 mg |
| De 25 à 50 kg | 80 mg | 40 mg |

Seringue :

Dans le cas d'une prescription d'une dose de 80 mg chez l'enfant, Taltz peut être utilisé directement à partir de la seringue pré-remplie. Pour les instructions de préparation d'une dose de Taltz de 40 mg, voir rubrique 6.6. Les doses inférieures à 80 mg doivent être préparées par un professionnel de santé. Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant ayant un poids corporel inférieur à 25 kg. Le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent doit être noté et régulièrement vérifié avant administration.

Stylo :

Les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié en utilisant la seringue pré-remplie Taltz 80 mg/1 mL. N'utiliser le stylo pré-rempli Taltz 80 mg que pour les enfants qui nécessitent une dose de 80 mg sans préparation de la dose. Taltz n'est pas recommandé chez l'enfant ayant un poids corporel inférieur à 25 kg. Le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent doit être noté et régulièrement vérifié avant administration.

Rhumatisme psoriasique

La dose recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivie de 80 mg (une injection) toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique avec un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, la posologie recommandée est identique à celle du traitement du psoriasis en plaques.

Spondyloarthrite axiale (radiographique et non-radiographique)

En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la dose n'est requise (voir rubrique 5.2).
Les informations sur les patients de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique

Taltz n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Taltz chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants de moins de 6 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

La sécurité et l'efficacité de Taltz chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans dans le traitement du rhumatisme psoriasique (une catégorie d'arthrite juvénile idiopathique) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants de moins de 2 ans dans le rhumatisme psoriasique.

La dose recommandée est de 160 mg (deux injections de 80 mg) en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations).

Dans toutes les indications (psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale), un arrêt du traitement doit être envisagé. En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation de la dose n'est requise (voir rubrique 5.2).
Les informations sur les patients de 75 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale ou hépatique

Taltz n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut donc être faite.

Population pédiatrique

Psoriasis en plaques chez l'enfant (ayant un poids corporel inférieur à 25 kg et âgé de moins de 6 ans) Population pédiatrique

Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants ayant un poids corporel inférieur à 25 kg et âgés de moins de 6 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.

~~La sécurité et l'efficacité de Taltz chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.~~

~~Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants de moins de 6 ans dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère.~~

~~La sécurité et l'efficacité de Taltz chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans dans le traitement du rhumatisme psoriasique (une catégorie d'arthrite juvénile idiopathique) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants de moins de 2 ans dans le rhumatisme psoriasique.~~

Rhumatisme psoriasique chez l'enfant et l'adolescent

| | |
|---|--|
| <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie sous-cutanée.</p> <p>Taltz doit être administré en injection sous-cutanée. Il est possible d'alterner les sites d'injection. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter d'effectuer les injections dans les zones de peau présentant des lésions psoriasiques. La solution/la seringue ne doit pas être secouée.</p> <p>Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent eux-mêmes s'injecter Taltz si un professionnel de santé estime que c'est approprié. Toutefois, le médecin doit assurer un suivi adéquat des patients. Des instructions détaillées pour l'administration sont fournies dans la notice.</p> | <p>La sécurité et l'efficacité de Taltz chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans dans le traitement du rhumatisme psoriasique (une catégorie d'arthrite juvénile idiopathique) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p>Il n'y a pas d'indication pertinente à l'utilisation de Taltz chez les enfants de moins de 2 ans dans le rhumatisme psoriasique.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Voie sous-cutanée.</p> <p>Taltz doit être administré en injection sous-cutanée. Il est possible d'alterner les sites d'injection. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter d'effectuer les injections dans les zones de peau présentant des lésions psoriasiques. La solution/la seringue ne doit pas être secouée.</p> <p>Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent eux-mêmes s'injecter Taltz si un professionnel de santé estime que c'est approprié. Toutefois, le médecin doit assurer un suivi adéquat des patients. Des instructions détaillées pour l'administration sont fournies dans la notice et le manuel d'utilisation.</p> <p><u>Seringue :</u></p> <p>Les doses inférieures à 80 mg qui nécessitent une préparation de la dose doivent être administrées uniquement par un professionnel de santé.</p> <p>Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6</p> |
| <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Infections</u></p> <p>Le traitement par Taltz est associé à une augmentation du taux d'infections telles que les infections des voies respiratoires supérieures, la candidose buccale, la conjonctivite et les infections fongiques à dermatophytes (voir rubrique 4.8). Taltz doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une infection chronique cliniquement significative. En cas d'apparition d'une telle infection, il convient de mettre en place une surveillance étroite et d'arrêter le traitement par Taltz si le patient ne répond pas à un traitement standard ou si l'infection</p> | <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Traçabilité</u></p> <p>Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.</p> <p><u>Infections</u></p> <p>Le traitement par Taltz est associé à une augmentation du taux d'infections telles que les infections des voies respiratoires supérieures, la candidose buccale, la conjonctivite et les infections fongiques à dermatophytes (voir rubrique 4.8). Taltz doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une infection chronique cliniquement significative ou ayant des antécédents d'infection récidivante. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas</p> |

s'aggrave. Le traitement par Taltz ne devrait pas être repris tant que l'infection n'est pas guérie.

Taltz ne doit pas être administré à des patients atteints de tuberculose (TB) active. Chez les patients présentant une TB latente, envisager la mise en place d'un traitement anti-TB avant l'instauration du traitement par Taltz.

Hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment quelques cas d'anaphylaxie, d'angioedème, d'urticaire et, rarement, des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection) incluant urticaire généralisé, dyspnée et titres élevés d'anticorps, ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de Taltz doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié instauré.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Des nouveaux cas ou des aggravations de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été signalés. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de Taltz à des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, notamment une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique, et une surveillance étroite de ces patients doit être mise en place.

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans les études sur le psoriasis en plaques, la sécurité de Taltz en association à d'autres agents immunomodulateurs ou à la photothérapie n'a pas été évaluée.

d'apparition d'une telle infection, il convient de mettre en place une surveillance étroite et d'arrêter le traitement par Taltz si le patient ne répond pas à un traitement standard ou si l'infection s'aggrave. Le traitement par Taltz ne devrait pas être repris tant que l'infection n'est pas guérie.

Taltz ne doit pas être administré à des patients atteints de tuberculose (TB) active. Chez les patients présentant une TB latente, il faut envisager la mise en place d'un traitement anti-TB avant l'instauration du traitement par Taltz.

Hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment quelques des cas d'anaphylaxie, d'angioedème, d'urticaire et, rarement, des réactions graves d'hypersensibilité retardée (10-14 jours après l'injection) incluant urticaire généralisé, dyspnée et titres élevés d'anticorps, ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, l'administration de Taltz doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié instauré.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Des nouveaux cas ou des aggravations de maladie ~~de Crohn et de rectocolite hémorragique inflammatoire chronique de l'intestin~~ ont été signalés avec l'ixékizumab (voir rubrique 4.8). ~~Des précautions doivent être prises lors de la prescription de Taltz à des~~ L'ixékizumab n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ~~notamment une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique, et une surveillance étroite de ces patients doit être mise en place.~~ En cas d'apparition de signes et symptômes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez un patient, ou en cas d'exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin préexistante, l'ixékizumab devra être interrompu et une prise en charge médicale appropriée devra être mise en place.

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans les études sur le psoriasis en plaques, la sécurité de Taltz en association à d'autres agents immunomodulateurs ou à la photothérapie n'a pas été évaluée. Dans les analyses pharmacocinétiques de population, la clairance de l'ixékizumab n'a pas été affectée par l'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'AINS, de sulfasalazine ou de méthotrexate.

~~Aucune étude formelle in vivo sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Un rôle potentiel de l'IL-17 dans la régulation des enzymes CYP450~~

Aucune étude formelle *in vivo* sur les interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Un rôle potentiel de l'IL-17 dans la régulation des enzymes CYP450 n'a pas été établi. La formation de certaines enzymes CYP450 est, cependant, inhibée par l'augmentation des taux de cytokines au cours de l'inflammation chronique. Ainsi, les traitements anti-inflammatoires, tels que l'inhibiteur de l'IL-17A ixékizumab, peuvent conduire à une normalisation des taux de CYP450 et, par conséquent, à une diminution de l'exposition des médicaments concomitants métabolisés par le CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement significatif sur les substrats du cytochrome CYP450 à marge thérapeutique étroite, lorsque la dose est adaptée individuellement (par ex., la warfarine), ne peut être exclu. À l'instauration du traitement par ixékizumab, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par ces types de médicaments.

Aucune interaction n'a été observée lorsque Taltz était administré de façon concomitante avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticoïdes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures (le plus souvent, rhinopharyngite).

Liste tabulée des effets indésirables

Les EIs observés dans le cadre des études cliniques et issus des notifications post-commercialisation (Tableau 1) sont répertoriés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les EIs ont été classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par

~~n'a pas été établi. La formation de certaines enzymes CYP450 est, cependant, inhibée par l'augmentation des taux de cytokines au cours de l'inflammation chronique. Ainsi, les traitements anti-inflammatoires, tels que l'inhibiteur de l'IL-17A ixékizumab, peuvent conduire à une normalisation des taux de CYP450 et, par conséquent, à une diminution de l'exposition des médicaments concomitants métabolisés par le CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement significatif sur les substrats du cytochrome CYP450 à marge thérapeutique étroite, lorsque la dose est adaptée individuellement (par ex., la warfarine), ne peut être exclu. À l'instauration du traitement par ixékizumab, une surveillance thérapeutique doit être envisagée chez les patients traités par ces types de médicaments.~~

Substrats du cytochrome P450

Les résultats d'une étude d'interactions ~~médicamenteuses~~ chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère ont montré que l'administration d'ixékizumab pendant 12 semaines avec des substances métabolisées ~~médicaments~~ métabolisés par le CYP3A4 (ex : le midazolam), le CYP2C9 (ex : la warfarine), le CYP2C19 (ex : l'oméprazole), le CYP1A2 (ex : la caféine) ou le CYP2D6 (ex : le dextrométhorphan) n'a pas d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces ~~médicaments~~.

~~Aucune interaction n'a été observée lorsque Taltz était administré de façon concomitante avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticoïdes chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.~~

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les ~~EIs~~ effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques et issus des notifications post-commercialisation (Tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les ~~EIs~~ effets indésirables ont été classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets

ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque EI est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Au total, 7 339 patients ont été traités par Taltz au cours des études cliniques en aveugle et en ouvert dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et d'autres maladies auto-immunes. Sur l'ensemble de ces patients, 4 500 patients ont été exposés à Taltz pendant au moins un an, ce qui représente une exposition cumulée de 13 645,6 patients-années.

Dans le psoriasis en plaques, trois études de phase III contrôlées *versus* placebo ont été intégrées pour évaluer la sécurité de Taltz par rapport au placebo jusqu'à 12 semaines après l'initiation du traitement. Au total, 3 119 patients ont été évalués (1 161 patients à la dose de 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), 1 167 patients à la dose de 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) et 791 patients sous placebo).

Dans le rhumatisme psoriasique, deux études de phase III contrôlées *versus* placebo ont été intégrées pour évaluer la sécurité de Taltz par rapport au placebo jusqu'à 24 semaines après l'initiation du traitement. Au total, 678 patients ont été évalués (229 patients à la dose de 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), 225 patients à la dose de 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) et 224 patients sous placebo). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz est cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques^a et issus des notifications post-commercialisation

indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque ~~EI~~ effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au total, ~~7 339~~ **9536** patients ont été traités par Taltz au cours des études cliniques en aveugle et en ouvert dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, **la spondyloarthrite axiale** et d'autres maladies auto-immunes. Sur l'ensemble de ces patients, ~~4 500~~ **4385** patients **adultes et 196 enfants** ont été exposés à Taltz pendant au moins un an, ce qui représente une exposition cumulée de ~~13 645~~ **772,16833** patients-années **pour les adultes et 207 patients-années pour les enfants**.

~~Pour le psoriasis en plaques chez les adultes, un total de 3 119 patients a été évalué dans les études cliniques (2 328 patients sous ixékizumab).~~

~~Pour le rhumatisme psoriasique chez les adultes, un total de 678 patients a été évalué dans les études cliniques (454 patients sous ixékizumab).~~

~~Pour la spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique), 868 patients au total ont été évalués dans les études cliniques (574 patients sous ixékizumab).~~

~~Dans le psoriasis en plaques, trois études de phase III contrôlées *versus* placebo ont été intégrées pour évaluer la sécurité de Taltz par rapport au placebo jusqu'à 12 semaines après l'initiation du traitement. Au total, 3 119 patients ont été évalués (1 161 patients à la dose de 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), 1 167 patients à la dose de 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) et 791 patients sous placebo).~~

~~Dans le rhumatisme psoriasique, deux études de phase III contrôlées *versus* placebo ont été intégrées pour évaluer la sécurité de Taltz par rapport au placebo jusqu'à 24 semaines après l'initiation du traitement. Au total, 678 patients ont été évalués (229 patients à la dose de 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), 225 patients à la dose de 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) et 224 patients sous placebo). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz est cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.~~

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques^a et issus des notifications post-commercialisation

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|---------------|---|
| Infections et infestations | Très fréquent | Infection des voies respiratoires supérieures ^b |
| | Fréquent | Infection fongique à dermatophytes, Herpès simplex (mucocutané) ^c |
| | Peu fréquent | Grippe ⁱ , Rhinite, Candidose buccale ^d , Conjonctivite ⁱ , Cellulite ^e |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Neutropénie ^g , Thrombopénie ^g |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Angioedème |
| | Rare | Anaphylaxie ^h |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Douleur oro-pharyngée |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Nausées |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Urticairé, Rash, Eczéma |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Réactions au site d'injection ^f |

a Études cliniques contrôlées versus placebo (phase III) chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère exposés à l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., à l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ou au placebo pendant une durée de traitement maximale de 12 semaines, ou chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif exposés à l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., à l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ou au placebo pendant une durée de traitement maximale de 24 semaines.

b L'infection des voies respiratoires supérieures inclut la rhinopharyngite.

c L'Herpès simplex (mucocutané) regroupe les événements définis par les termes préférentiels d'Herpès labial, d'Herpès simplex, d'Herpès génital, de dermatite herpétiforme et d'Herpès simplex génital.

d La candidose buccale regroupe les événements définis par les termes préférentiels de candidose buccale et d'infection fongique buccale.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|---|---------------|---|
| Infections et infestations | Très fréquent | Infection des voies respiratoires supérieures ^b |
| | Fréquent | Infection fongique à dermatophytes, Herpès simplex (mucocutané) ^c |
| | Peu fréquent | Grippe ⁱ , Rhinite, Candidose buccale ^d , Conjonctivite ⁱ , Cellulite ^e |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquent | Neutropénie ^g , Thrombopénie ^g |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Angioedème |
| | Rare | Anaphylaxie ^h |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Douleur oro-pharyngée |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Nausées |
| | Peu fréquent | Maladie inflammatoire chronique de l'intestin |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Urticairé, Rash, Eczéma |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Réactions au site d'injection ^f |

~~*a Études cliniques contrôlées versus placebo (phase III) chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère exposés à l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., à l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ou au placebo pendant une durée de traitement maximale de 12 semaines, ou chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif exposés à l'ixékizumab 80 mg 1x/2 sem., à l'ixékizumab 80 mg 1x/4 sem. ou au placebo pendant une durée de traitement maximale de 24 semaines.*~~

~~*b L'infection des voies respiratoires supérieures inclut la rhinopharyngite.*~~

~~*c L'Herpès simplex (mucocutané) regroupe les événements définis par les termes préférentiels d'Herpès labial, d'Herpès simplex, d'Herpès génital, de dermatite herpétiforme et d'Herpès simplex génital.*~~

~~*d La candidose buccale regroupe les événements définis par les termes préférentiels de candidose buccale et d'infection fongique buccale.*~~

^e La cellulite inclut la cellulite à staphylocoques et celle de l'oreille externe, ainsi que l'érysipèle.

^f Dans les études sur le psoriasis en plaques, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets avec un poids corporel < 100 kg comparé au groupe avec un poids corporel ≥ 100 kg (24 % vs 13 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). L'augmentation de la fréquence des réactions au site d'injection dans les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem. n'a pas conduit à une augmentation des arrêts de traitements dans les études sur le psoriasis en plaques ou sur le rhumatisme psoriasique.

^g Sur la base des événements indésirables rapportés.

^h Sur la base des notifications post-commercialisation.

ⁱ Chez les patients traités par ixékizumab dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique, les effets indésirables étaient similaires, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Description d'effets indésirables sélectionnés

(Basés sur les données d'effets indésirables de 4 204 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère [4 729,7 patients-années] et de 1 117 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif [1 050,6 patients-années] qui ont reçu au moins une dose d'ixékizumab).

Réactions au site d'injection

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

~~^e La cellulite inclut la cellulite à staphylocoques et celle de l'oreille externe, ainsi que l'érysipèle.~~

~~^f Dans les études sur le psoriasis en plaques, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets avec un poids corporel < 100 kg comparé au groupe avec un poids corporel ≥ 100 kg (24 % vs 13 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). L'augmentation de la fréquence des réactions au site d'injection dans les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem. n'a pas conduit à une augmentation des arrêts de traitements dans les études sur le psoriasis en plaques ou sur le rhumatisme psoriasique.~~

~~^g Sur la base des événements indésirables rapportés.~~

~~^h Sur la base des notifications post-commercialisation.~~

~~ⁱ Chez les patients traités par ixékizumab dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique, les effets indésirables étaient similaires, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. Voir la rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés.~~

Description d'effets indésirables sélectionnés

~~(Basés sur les données d'effets indésirables de 4 204 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère [4 729,7 patients-années] et de 1 117 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif [1 050,6 patients-années] qui ont reçu au moins une dose d'ixékizumab).~~

Réactions au site d'injection

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

Dans les études sur le psoriasis en plaques chez l'adulte, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 60 kg (25 % versus 14 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets avec un poids corporel < 100 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 100 kg (24 % versus 13 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et

Infections

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

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

Les taux d'infection observés dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Évaluation biologique de la neutropénie et thrombopénie

Dans les études sur le psoriasis en plaques, 9 % des patients traités par Taltz ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu Taltz ont eu un taux de neutrophiles $< 1\ 000$ cellules/mm³. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de Taltz.

3 % des patients exposés à Taltz ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre $< 150\ 000$ plaquettes/mm³ et $\geq 75\ 000$ cellules/mm³. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

1x/4 sem.). Dans les études sur la spondyloarthrite axiale, les fréquences des réactions au site d'injection ont été similaires chez les sujets ayant un poids corporel < 100 kg comparés ~~au groupe aux~~ **aux sujets** ayant un poids corporel ≥ 100 kg (14 % *versus* 9 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). L'augmentation de la fréquence des réactions au site d'injection dans les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem. par rapport au groupe placebo n'a pas conduit à une augmentation des arrêts de traitements dans les études sur le psoriasis en plaques, sur le rhumatisme psoriasique ou sur la spondyloarthrite axiale.

Infections

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

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

Les taux d'infection observés dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique **et sur la spondyloarthrite axiale** étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Évaluation biologique de la neutropénie et thrombopénie

Dans les études sur le psoriasis en plaques **chez l'adulte**, 9 % des patients traités par Taltz ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu Taltz ont eu un taux de neutrophiles $< 1\ 000$ cellules/mm³. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de Taltz.

3 % des patients exposés à Taltz ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre $< 150\ 000$ plaquettes/mm³ et $\geq 75\ 000$ cellules/mm³. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

La fréquence des neutropénies et des thrombopénies dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique est similaire à celle observée dans les études sur le psoriasis en plaques.

Immunogénicité

Environ 9 à 17 % des patients atteints de psoriasis en plaques traités par Taltz à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-médicament ; dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par Taltz ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, environ 11 % ont développé des anticorps anti-médicament, dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 8 % ont présenté des anticorps neutralisants. Aucun lien apparent entre la présence d'anticorps neutralisants et l'impact sur la concentration du médicament ou sur son efficacité n'a été observé.

La fréquence des neutropénies et des thrombopénies dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique **et sur la spondyloarthrite axiale** est similaire à celle observée dans les études sur le psoriasis en plaques.

Immunogénicité

Environ 9 à 17 % des patients **adultes** atteints de psoriasis en plaques traités par Taltz à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par Taltz ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, environ 11 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 8 % ont présenté des anticorps neutralisants. Aucun lien apparent entre la présence d'anticorps neutralisants et l'impact sur la concentration du médicament ou sur son efficacité n'a été observé.

Parmi les **enfants et adolescents** atteints de psoriasis traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 12 semaines, 21 patients (18 %) ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans environ la moitié des cas et 5 patients (4 %) ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament. Il n'a été établi aucun lien avec la réponse clinique ou avec des événements indésirables.

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 16 semaines, 5,2 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 1,5 % (3 patients) ont présenté des anticorps neutralisants. Chez ces 3 patients, les échantillons positifs pour les anticorps neutralisants contenaient de faibles concentrations d'ixékizumab et aucun de ces patients n'a atteint une réponse ASAS40. Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, 8,9 % ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans tous les cas ; aucun patient n'a présenté d'anticorps neutralisants ; et aucune association apparente n'a été observée entre la présence d'anticorps anti-médicament et la concentration, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament.

| | |
|---|--|
| <p>Un lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus sous traitement n'a pas clairement été établi. [...]</p> | <p>Quelle que soit l'indication, Dans toutes les indications, un lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus sous traitement n'a pas clairement été établi.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Le profil de sécurité observé chez les enfants atteints de psoriasis en plaques, traités par Taltz toutes les 4 semaines, est cohérent avec le profil de sécurité observé chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques, à l'exception des fréquences des effets indésirables conjonctivite, grippe et urticaire, qui étaient fréquents chez les enfants. Bien que peu fréquentes, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient également plus fréquentes chez les enfants et les adolescents. Dans l'étude clinique pédiatrique, la maladie de Crohn est survenue chez 0,9 % des patients du groupe Taltz et chez 0 % des patients du groupe placebo durant la période de 12 semaines contrôlée versus placebo. La maladie de Crohn est apparue chez un total de 4 patients (2,0 %) traités par Taltz au cours de la combinaison des périodes contrôlées versus placebo et de maintenance de l'étude clinique pédiatrique. [...]</p> |
| <p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, Code ATC : L04AC13.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes. L'ixékizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.</p> <p>Les essais de liaison <i>in vitro</i> ont confirmé que l'ixékizumab ne se lie pas aux récepteurs humains Fcγ I, IIa et IIIa ni au composant du complément C1q.</p> | <p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, Code ATC : L04AC13.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'interleukine 17A (à la fois IL-17A et IL-17A/F). Des concentrations élevées d'IL-17A favorisant la prolifération et l'activation des kératinocytes ont été associées à la pathogenèse du psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale en provoquant une inflammation qui entraîne des lésions osseuses érosives et une néoformation osseuse pathologique. La neutralisation de l'IL-17A par l'ixékizumab inhibe ces phénomènes. L'ixékizumab ne se lie pas aux ligands IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ni IL-17F.</p> <p>Les essais de liaison <i>in vitro</i> ont confirmé que l'ixékizumab ne se lie pas aux récepteurs humains Fcγ I, IIa et IIIa ni au composant du complément C1q.</p> |

Effets pharmacodynamiques

L'ixékizumab module les réponses biologiques induites ou régulées par l'IL-17A. Sur la base des données des biopsies de peau psoriasiques issues d'une étude de phase I, on observe une tendance liée à la dose en faveur d'une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, du nombre de kératinocytes, de lymphocytes T et de cellules dendritiques en prolifération, ainsi que des diminutions des marqueurs d'inflammation locale entre le stade initial et le jour 43. En conséquence, le traitement par ixékizumab réduit l'érythème, l'induration et la desquamation présente dans les lésions de psoriasis en plaques.

Il a été observé que Taltz réduisait (après 1 semaine de traitement) les taux de protéine C réactive, qui est un marqueur de l'inflammation.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été évaluées dans le cadre de trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3). L'efficacité et la sécurité de Taltz ont également été évaluées *versus* étanercept (UNCOVER-2 et UNCOVER-3). Les patients randomisés dans le groupe Taltz qui, à la 12^{ème} semaine, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin) (0,1) ont été à nouveau randomisés dans le groupe placebo ou Taltz pendant 48 semaines supplémentaires (UNCOVER-1 et UNCOVER-2) ; les patients randomisés dans le groupe placebo, étanercept ou Taltz, non-répondeurs selon le score sPGA (0,1), ont été traités par Taltz pendant 48 semaines maximum.

Sur les 3 866 patients inclus dans ces études contrôlées *versus* placebo, 64 % avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique, systémique conventionnel ou psoralène et ultraviolets A (PUVA)), 43,5 % avaient déjà été traités par photothérapie, 49,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique conventionnel et 26,4 % avaient déjà reçu une biothérapie pour le traitement du psoriasis. Sur l'ensemble de ces patients, 14,9 % avaient reçu au moins un agent anti-TNF alfa et 8,7 % un anti-IL-12/IL-23. 23,4 % des patients avaient des

Effets pharmacodynamiques

L'ixékizumab module les réponses biologiques induites ou régulées par l'IL-17A. Sur la base des données des biopsies de peau psoriasiques issues d'une étude de phase I, on observe une tendance liée à la dose en faveur d'une diminution de l'épaisseur de l'épiderme, du nombre de kératinocytes, de lymphocytes T et de cellules dendritiques en prolifération, ainsi que des diminutions des marqueurs d'inflammation locale entre le stade initial et le jour 43. En conséquence, le traitement par ixékizumab réduit l'érythème, l'induration et la desquamation présente dans les lésions de psoriasis en plaques.

Il a été observé que Taltz réduisait (~~après 1~~ au bout d'1 semaine de traitement) les taux de protéine C réactive, qui est un marqueur de l'inflammation.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques chez l'adulte

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été évaluées dans le cadre de trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes (N = 3 866) atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3). L'efficacité et la sécurité de Taltz ont également été évaluées *versus* étanercept (UNCOVER-2 et UNCOVER-3). Les patients randomisés dans le groupe Taltz qui, à la 12^{ème} semaine, étaient répondeurs selon le score sPGA (static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin) (0,1 ou 1) ont été ~~à nouveau re-~~ **pour recevoir dans le** groupe placebo ou Taltz pendant 48 semaines supplémentaires (UNCOVER-1 et UNCOVER-2) ; les patients randomisés dans le groupe placebo, étanercept ou Taltz, non-répondeurs selon le score sPGA (0,1 de 0 ou 1), ont été traités par Taltz pendant 48 semaines maximum. **De plus, l'efficacité et la sécurité à long terme ont été évaluées pour les trois études sur une durée totale de 5 ans chez les patients ayant participé à l'intégralité des études.**

~~Sur les 3 866 patients inclus dans ces études contrôlées versus placebo, 64 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique, systémique conventionnel ou psoralène et ultraviolets A (PUVA)), 43,5 % avaient déjà été traités par photothérapie, 49,3 % avaient déjà reçu un traitement systémique conventionnel et 26,4 % avaient déjà reçu une biothérapie pour le traitement du psoriasis. Sur l'ensemble de ces patients, 14,9 % avaient reçu au moins un agent anti-TNF alfa et 8,7 % un anti-IL-12/IL-23. 23,4 % des patients~~

antécédents de rhumatisme psoriasique au stade initial.

Dans ces trois études, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») à la 12^{ème} semaine par rapport au placebo. A l'inclusion, les patients de tous les groupes de traitement présentaient un score PASI médian compris entre 17,4 et 18,3 ; 48,3 % à 51,2 % des patients présentaient un score sPGA initial de sévère ou très sévère et un score de prurit moyen compris entre 6,3 et 7,1 sur l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons (itch NRS [Numeric Rating Scale]).

Réponse clinique au bout de 12 semaines

Maintien de la réponse à la semaine 60

Les patients initialement randomisés dans le groupe Taltz et considérés comme répondeurs à la semaine 12 (c'est-à-dire, score sPGA de 0,1) dans les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2 ont été re-randomisés pour 48 semaines supplémentaires dans l'un des groupes de traitement suivants : placebo ou Taltz (80 mg toutes les quatre ou douze semaines ([1x/4 sem. ou 1x/12 sem.])).

avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique au stade initial.

Dans ces trois études, les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant atteint une réponse PASI 75 (**Psoriasis Area and Severity Index ou Indice d'étendue et de sévérité du psoriasis**) et une réponse sPGA 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») à la 12^{ème} semaine par rapport au placebo. ~~A l'inclusion, les patients de tous les groupes de traitement présentaient un~~ Le score PASI médian ~~était~~ **était** compris entre 17,4 et 18,3 ; 48,3 % à 51,2 % des patients présentaient un score sPGA initial de sévère ou très sévère et un score de prurit moyen compris entre 6,3 et 7,1 sur l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons (itch NRS [Numeric Rating Scale]).

Réponse clinique au bout de 12 semaines

[...]

*Maintien de la réponse à la semaine 60 **et jusqu'à 5 ans***

Les patients initialement randomisés dans le groupe Taltz et considérés comme répondeurs à la semaine 12 (c'est-à-dire, score sPGA de ~~0,1~~ 0 ou 1) dans les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2 ont été re-randomisés pour 48 semaines supplémentaires ~~dans l'un des groupes de traitement suivants :~~ par placebo ou par Taltz (80 mg toutes les quatre ou douze semaines ([1x/4 sem. ou 1x/12 sem.])).

Pour les patients répondeurs ayant un score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12 re-randomisés dans le groupe d'arrêt de traitement (c'est-à-dire placebo), le délai moyen de rechute (sPGA ≥ 3) a été de 164 jours en regroupant les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2. Parmi ces patients, 71,5 % ont de nouveau obtenu un score sPGA de 0 ou 1 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par Taltz 80 mg 1x/4 sem.

Tableau 5. Maintien de la réponse et de l'efficacité au bout de 60 semaines (études UNCOVER-1 et UNCOVER-2)

| Critères d'évaluation | Nombre de patients (%) | | | | Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %) | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | 80 mg 1x/4 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 191) | 80 mg 1x/2 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 211) | 80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 195) | 80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 221) | 80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) | 80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) |
| Score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal) conservé | 12 (6,3) | 16 (7,6) | 134 (68,7) ^a | 173 (78,3) ^a | 62,4 (55,1 ; 69,8) | 70,7 (64,2 ; 77,2) |
| Score sPGA de 0 (blanchi) conservé ou atteint | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 96 (49,2) ^a | 130 (58,8) ^a | 47,7 (40,4 ; 54,9) | 56,0 (49,1 ; 62,8) |
| PASI 75 conservé ou atteint | 15 (7,9) | 19 (9,0) | 145 (74,4) ^a | 184 (83,3) ^a | 66,5 (59,3 ; 73,7) | 74,3 (68,0 ; 80,5) |
| PASI 90 conservé ou atteint | 9 (4,7) | 10 (4,7) | 130 (66,7) ^a | 169 (76,5) ^a | 62,0 (54,7 ; 69,2) | 71,7 (65,4 ; 78,0) |
| PASI 100 conservé ou atteint | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 97 (49,7) ^a | 127 (57,5) ^a | 48,2 (40,9 ; 55,4) | 54,6 (47,7 ; 61,5) |

Abréviations : N = nombre de patients dans la population analysée

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^ap < 0,001 *versus* placebo

Taltz a permis de maintenir la réponse chez les patients naïfs de traitement systémique, naïfs de traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

Pour les patients ayant obtenu un score sPGA de 0,1 à la semaine 12 de nouveau randomisés dans le groupe d'arrêt de traitement (c'est-à-dire placebo), le délai moyen de rechute (sPGA ≥ 3) a été de 164 jours en regroupant les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2. Parmi ces patients, 71,5 % ont de nouveau obtenu un score sPGA de 0,1 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par Taltz 80 mg 1x/4 sem.

Des améliorations significatives ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12 *versus* placebo et étanercept pour le psoriasis unguéal (mesurées par le Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI ou Indice de Gravité du Psoriasis Unguéal]), pour le psoriasis du cuir chevelu (mesurées par le Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI ou Indice de Gravité du Psoriasis du Cuir Chevelu]) et pour

Tableau 5. -Maintien de la réponse et de l'efficacité au bout de 60 semaines (études UNCOVER-1 et UNCOVER-2)

| Critères d'évaluation | Nombre de patients (%) | | | | Différence de taux de réponse <i>versus</i> placebo (IC 95 %) | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| | 80 mg 1x/4 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 191) | 80 mg 1x/2 sem. (induction) / Placebo (entretien) (N = 211) | 80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 195) | 80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) (N = 221) | 80 mg 1x/4 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) | 80 mg 1x/2 sem. (induction) / 80 mg 1x/4 sem. (entretien) |
| Score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (minimal) conservé | 12 (6,3) | 16 (7,6) | 134 (68,7) ^a | 173 (78,3) ^a | 62,4 (55,1 ; 69,8) | 70,7 (64,2 ; 77,2) |
| Score sPGA de 0 (blanchi) conservé ou atteint | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 96 (49,2) ^a | 130 (58,8) ^a | 47,7 (40,4 ; 54,9) | 56,0 (49,1 ; 62,8) |
| PASI 75 conservé ou atteint | 15 (7,9) | 19 (9,0) | 145 (74,4) ^a | 184 (83,3) ^a | 66,5 (59,3 ; 73,7) | 74,3 (68,0 ; 80,5) |
| PASI 90 conservé ou atteint | 9 (4,7) | 10 (4,7) | 130 (66,7) ^a | 169 (76,5) ^a | 62,0 (54,7 ; 69,2) | 71,7 (65,4 ; 78,0) |
| PASI 100 conservé ou atteint | 3 (1,6) | 6 (2,8) | 97 (49,7) ^a | 127 (57,5) ^a | 48,2 (40,9 ; 55,4) | 54,6 (47,7 ; 61,5) |

Abréviations : N = nombre de patients dans la population analysée

Note : les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs

^ap < 0,001 *versus* placebo

Taltz a permis de maintenir la réponse chez les patients naïfs de traitement systémique, naïfs de traitement biologique, exposés à des traitements biologiques/anti-TNF et en échec aux traitements biologiques/anti-TNF.

~~Pour les patients ayant obtenu un score sPGA de 0,1 à la semaine 12 de nouveau randomisés dans le groupe d'arrêt de traitement (c'est-à-dire placebo), le délai moyen de rechute (sPGA ≥ 3) a été de 164 jours en regroupant les études UNCOVER-1 et UNCOVER-2. Parmi ces patients, 71,5 % ont de nouveau obtenu un score sPGA de 0,1 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement par Taltz 80 mg 1x/4 sem.~~

Des améliorations significatives ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12 *versus* placebo et étanercept pour le psoriasis unguéal (mesurées par le Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI ou Indice de Gravité du Psoriasis Unguéal]), pour le psoriasis du cuir chevelu (mesurées par le Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI ou Indice de Gravité du Psoriasis du Cuir Chevelu]) et pour

le psoriasis palmoplantaire (mesurées par le Palmoplantar Psoriasis Severity Index [PPASI ou Indice de Gravité du Psoriasis Palmoplantaire]). Ces améliorations du psoriasis unguéal, du cuir chevelu et palmoplantaire persistaient à la semaine 60 chez les patients traités par Taltz, ayant un score sPGA de répondeurs (0,1) à la semaine 12.

Qualité de vie/Résultats rapportés par les patients

A la semaine 12 et dans toutes les études, Taltz a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par la diminution moyenne à partir du stade initial dans les catégories de l'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index ou Indice Dermatologique de Qualité de Vie) (de -10,2 à -11,1 avec Taltz 80 mg 1x/2 sem., de -9,4 à -10,7 avec Taltz 80 mg 1x/4 sem., de -7,7 à -8,0 avec étanercept et de -1,0 à -2,0 avec le placebo). Une proportion significativement plus importante de patients traités par Taltz a atteint un DLQI de 0 ou 1. A travers les études, Taltz a été associé à une amélioration statistiquement significative de la sévérité des démangeaisons évaluée par le score d'évaluation numérique des démangeaisons itch NRS. Une proportion significativement plus importante de patients traités par Taltz a atteint une diminution de ce score ≥ 4 points à la semaine 12 (84,6 % pour Taltz 1x/2 sem., 79,2 % pour Taltz 1x/4 sem. et 16,5 % pour le placebo) et ce bénéfice s'est maintenu dans le temps jusqu'à la semaine 60 chez les patients traités par Taltz qui étaient répondeurs selon le score sPGA (0 ou 1) à la semaine 12. Il n'a pas été mis en évidence une détérioration de la dépression jusqu'à 60 semaines de traitement par Taltz évaluée par le score du Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (Auto-évaluation par l'inventaire de symptomatologie dépressive).

le psoriasis palmoplantaire (mesurées par le Palmoplantar Psoriasis Severity Index [PPASI ou Indice de Gravité du Psoriasis Palmoplantaire]) et ces améliorations du psoriasis unguéal, du cuir chevelu et palmoplantaire persistaient à la semaine 60 chez les patients traités par Taltz qui étaient répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1 de répondeurs (0,1) à la semaine 12.

Sur 591 patients ayant été traités par Taltz une fois toutes les 2 semaines pendant la période d'induction, puis une fois toutes les 4 semaines par la suite dans les études cliniques UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3, 427 ont achevé 5 ans de traitement par Taltz. Parmi ces patients, 101 ont eu besoin d'une augmentation de la dose. Parmi les 427 patients ayant terminé l'évaluation à la semaine 264, 295 (69 %), 289 (68 %) et 205 (48 %) ont respectivement atteint une réponse sPGA de 0 ou 1, une réponse PASI 90 et une réponse PASI 100 à la semaine 264. Les scores DLQI ont été collectés après la période d'induction dans UNCOVER-1 et UNCOVER-2, 113 patients (66 %) ont obtenu une réponse DLQI de 0 ou 1.

Qualité de vie/Résultats rapportés par les patients

A la semaine 12 et dans toutes les études, Taltz a été associé à une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par la diminution moyenne à partir du stade initial dans les catégories de l'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index ou Indice Dermatologique de Qualité de Vie) (de -10,2 à -11,1 avec Taltz 80 mg 1x/2 sem., de -9,4 à -10,7 avec Taltz 80 mg 1x/4 sem., de -7,7 à -8,0 avec étanercept et de -1,0 à -2,0 avec le placebo). Une proportion significativement plus importante de patients traités par Taltz a atteint un DLQI de 0 ou 1. A travers les études, Taltz a été associé à une amélioration statistiquement significative de la sévérité des démangeaisons évaluée par le score d'évaluation numérique des démangeaisons itch NRS. Une proportion significativement plus importante de patients traités par Taltz a atteint une diminution de ce score ≥ 4 points à la semaine 12 (84,6 % pour Taltz 1x/2 sem., 79,2 % pour Taltz 1x/4 sem. et 16,5 % pour le placebo) et ce bénéfice s'est maintenu dans le temps jusqu'à la semaine 60 chez les patients traités par Taltz qui étaient répondeurs selon le score sPGA de 0 ou 1 (0 ou 1) à la semaine 12. Il n'a pas été mis en évidence une détérioration de la dépression jusqu'à 60 semaines de traitement par Taltz évaluée par le score du Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report (Auto-évaluation par l'inventaire de symptomatologie dépressive).

Etudes de phase IIIb post-commercialisation, de comparaison directe

IXORA-S : L'efficacité et la sécurité de l'ixékizumab ont également été étudiées dans une étude en double-aveugle, en comparaison à l'ustekinumab, avec

une supériorité de l'ixékizumab Taltz a été supérieure à l'ustékinumab sur l'objectif principal de l'étude de (réponse PASI 90 à la semaine 12, (tableau 6). La réponse PASI 75 était supérieure dès la semaine 2 ($p < 0,001$) et les réponses PASI 90 et PASI 100 dès la semaine 4 ($p < 0,001$). La supériorité de l'ixékizumab Taltz sur l'ustékinumab a également été démontrée dans les sous-groupes stratifiés par poids.

Tableau 6. PASI -Taux de réponse issus de l'étude comparative évaluant l'ixékizumab versus l'ustékinumab

| | sSemaine 12 | | sSemaine 24 | | sSemaine 52 | |
|-----------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | Ixékizumab* | Ustékinumab** | Ixékizumab* | Ustékinumab** | Ixékizumab* | Ustékinumab** |
| Patients (n) | 136 | 166 | 136 | 166 | 136 | 166 |
| PASI 75, n (%) | 120 (88,2 %) | 114 (68,7 %) | 124 (91,2 %) | 136 (81,9 %) | 120 (88,2 %) | 126 (75,9 %) |
| PASI 90, n (%) | 99 (72,8 %) [§] | 70 (42,2 %) | 113 (83,1 %) | 98 (59,0 %) | 104 (76,5 %) | 98 (59,0 %) |
| PASI 100, n (%) | 49 (36,0 %) | 24 (14,5 %) | 67 (49,3 %) | 39 (23,5 %) | 71 (52,2 %) | 59 (35,5 %) |

* La dose de 160 mg d'ixékizumab a été administrée en dose de charge suivie de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, et 80 mg 1x/4 sem. par la suite

** Posologie en fonction du poids : les patients traités par ustékinumab ont eu une dose de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 52 (dose en fonction du poids conformément à la posologie approuvée)

[§] $p < 0,001$ versus ustékinumab (valeur de p mentionnée uniquement pour le critère principal)

(La variation des données à long terme approuvée le 14/01/2021 a juste remplacé « Ixékizumab » par « Taltz » dans le tableau 6 ci-dessus.)

IXORA-R : L'efficacité et la sécurité de Taltz ont également été étudiées dans une étude clinique sur 24 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant Taltz au guselkumab. Taltz a été supérieur dès la semaine 4 dans l'obtention d'un blanchiment cutané complet, ainsi que sur le critère principal de l'étude (PASI 100 à la semaine 12), et a été non-inférieur sur le PASI 100 à la semaine 24 (tableau 7).

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude comparative évaluant l'ixékizumab versus le guselkumab, Population en Intention de Traiter^a

| Critère | Temps d'évaluation | Guselkumab (N=507) réponse, n (%) | Ixékizumab (N=520) réponse, n (%) | Différence (IXE - GUS), % (IC) | Valeur de P |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Objectif principal | | | | | |
| PASI 100 | Semaine 12 | 126 (24,9) | 215 (41,3) | 16,5 (10,8 ; 22,2) | < 0,001 |
| Objectifs secondaires majeurs | | | | | |
| PASI 75 | Semaine 2 | 26 (5,1) | 119 (22,9) | 17,8 (13,7 ; 21,8) | < 0,001 |
| PASI 90 | Semaine 4 | 40 (7,9) | 109 (21,0) | 13,1 (8,9 ; 17,3) | < 0,001 |
| PASI 100 | Semaine 4 | 7 (1,4) | 35 (6,7) | 5,4 (3,0 ; 7,7) | < 0,001 |
| PASI 90 | Semaine 8 | 182 (35,9) | 304 (58,5) | 22,6 (16,6 ; 28,5) | < 0,001 |
| sPGA (0) | Semaine 12 | 128 (25,2) | 218 (41,9) | 16,7 (11,0 ; 22,4) | < 0,001 |
| PASI 50 | Semaine 1 | 47 (9,3) | 143 (27,5) | 18,2 (13,6 ; 22,8) | < 0,001 |
| PASI 100 | Semaine 8 | 69 (13,6) | 154 (29,6) | 16,0 (11,1 ; 20,9) | < 0,001 |
| PASI 100 | Semaine 24 | 265 (52,3) | 260 (50,0) | -2,3 (-8,4 ; 3,8) | 0,414 |

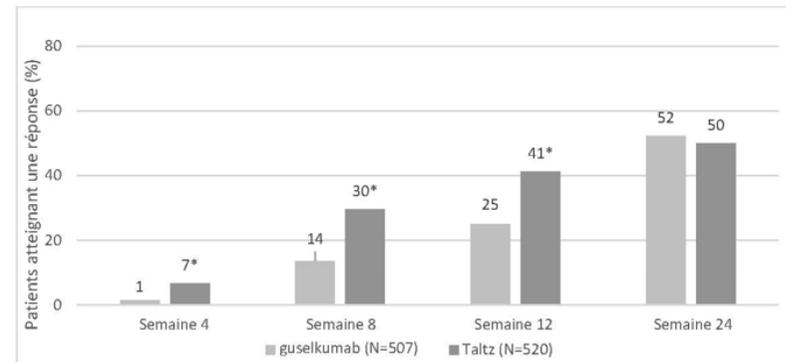
Abréviations: IC = intervalle de confiance ; GUS = guselkumab ; IXE = ixékizumab ; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans la catégorie concernée ;

PASI = Psoriasis Area Severity Index ou indice d'étendue et de sévérité du psoriasis ; /

sPGA = static Physician Global Assessment ou évaluation globale du médecin.

^a Les critères d'évaluation ont été ajustés dans cet ordre

Figure 2 : PASI 100 aux semaines 4, 8, 12 et 24, NRI



*p < 0,001 versus guselkumab aux semaines 4, 8 et 12

NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse

Efficacité dans le psoriasis génital

Une étude randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo (IXORA-Q) a été conduite chez 149 adultes (24 % de femmes) présentant un psoriasis génital modéré à sévère (score du sPGA-Génital ≥ 3), avec une atteinte d'au moins 1 % de la surface corporelle (SC) (60,4 % avaient une SC ≥ 10 %) et un antécédent d'échec ou d'intolérance à au moins un traitement topique pour un

psoriasis génital. Les patients présentaient un psoriasis en plaques au moins modéré (défini par un score sPGA ≥ 3 et candidats à une photothérapie et/ou à un traitement systémique) depuis au moins 6 mois.

Les patients randomisés dans le groupe Taltz ont reçu une dose initiale de 160 mg suivie de 80 mg toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Le critère principal était la proportion de patients ayant atteint une réponse du sPGA-Génital de 0 (« blanchi ») ou 1 (« minimal ») (sPGA-Génital de 0 ou 1 ~~0/4~~). A la semaine 12, il y a eu significativement plus de patients dans le groupe Taltz comparé au groupe placebo qui ont atteint un sPGA-Génital de 0 ou 1 ~~0/4~~ et un sPGA de 0 ou 1 ~~0/4~~ indépendamment de la surface corporelle à l'inclusion (réponse sPGA-Génital de « 0 » ou « 1 » chez les patients présentant à l'inclusion respectivement une SC comprise entre 1 % - <10 %, et une SC ≥ 10 % était respectivement dans le groupe Taltz de 71 % et 75 % et dans le groupe placebo de 0 % et 13 %). Une proportion significativement plus élevée de patients traités par Taltz a obtenu une réduction dans les données rapportées par le patient de la sévérité de la douleur génitale, des démangeaisons génitales, de l'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle et du score de l'indice dermatologique de qualité de vie ou Dermatology Quality of Life Index (DLQI).

| <u>Critères</u> | <u>TALTZ</u> | <u>Placebo</u> | <u>Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)</u> |
|---|--------------|----------------|--|
| Nombre de patients randomisés (N) | N=75 | N=74 | |
| sPGA-Génital de « 0 » ou « 1 » | 73 % | 8 % | 65 % (53 % ; 77 %) |
| sPGA de « 0 » ou « 1 » | 73 % | 3 % | 71 % (60 % ; 81 %) |
| DLQI de 0 ou 1 ^b | 45 % | 3 % | 43 % (31 % ; 55 %) |
| N ayant un score GPSS NRS d'évaluation des démangeaisons ≥ 3 à l'inclusion | N=62 | N=60 | |
| GPSS de démangeaisons génitales (≥ 3 points d'amélioration) | 60 % | 8 % | 51 % (37 % ; 65 %) |
| N ayant un score pour la rubrique 2 du SFQ ≥ 2 à l'inclusion | N=37 | N=42 | |
| Score pour la rubrique 2 du SFQ de « 0 » (jamais limité) ou « 1 » (rarement limité) | 78 % | 21 % | 57 % (39 % ; 75 %) |

^a Abréviations : NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse ; sPGA = static Physician Global Assessment ou Evaluation Globale du Médecin ; GPSS = Genital Psoriasis Symptom Scale ou échelle d'évaluation des symptômes pour le psoriasis génital ; SFQ = Sexual Frequency Questionnaire ou questionnaire sur la fréquence sexuelle ; DLQI = Dermatology Quality of Life Index ou indice dermatologique de qualité de vie ; ^b Un score total DLQI de 0 ou 1 indique que l'état de la peau du patient n'a aucun effet sur sa vie. Une réponse sPGA de « 0 » ou « 1 » est équivalente à « blanchi » ou « minimal » ; NRS = Numeric Rating Scale ou échelle numérique d'évaluation

Tableau 8. Résultats d'efficacité à la semaine 12 chez les adultes ayant un psoriasis génital dans l'étude IXORA-Q ; NRI^a

Psoriasis en plaques chez l'enfant et l'adolescent

Une étude clinique multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo (IXORA-Peds) a inclus 201 enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (défini par un score sPGA ≥ 3 avec une atteinte ≥ 10 % de la surface corporelle et un score PASI ≥ 12) qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique, ou qui étaient insuffisamment contrôlés par un traitement topique.

Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo (n = 56), l'étanercept (n = 30) ou Taltz (n = 115) avec une posologie stratifiée en fonction du poids :

< 25 kg : 40 mg à la semaine 0 suivie de 20 mg 1x/4 sem. (n = 4)

25 kg à 50 kg : 80 mg à la semaine 0 suivie de 40 mg 1x/4 sem. (n = 50)

> 50 kg : 160 mg à la semaine 0 suivie de 80 mg 1x/4 sem. (n = 147)

Les patients randomisés sous étanercept (patients atteints de psoriasis sévère) ont reçu une dose de 0,8 mg/kg, sans excéder 50 mg par administration, chaque semaine de la semaine 0 à la semaine 11.

La réponse au traitement a été évaluée après 12 semaines de traitement et a été définie par la proportion de patients ayant atteint le co-critère principal, par un score sPGA de « 0 » (blanchi) ou « 1 » (presque blanchi) avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport au score à l'inclusion, ainsi que par la proportion de patients ayant atteint une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) par rapport au score à l'inclusion.

Les autres résultats évalués à la semaine 12 comprenaient la proportion de patients ayant atteint un score PASI 90, PASI 100, sPGA de « 0 » et une amélioration de la sévérité des démangeaisons, mesurée par une réduction d'au moins 4 points sur une échelle d'évaluation numérique des démangeaisons de 11 points (itch NRS).

Les patients avaient un score PASI médian de 17 à l'inclusion, les scores allant de 12 à 49. Le score sPGA à l'inclusion était sévère ou très sévère dans 49 % des cas. Sur l'ensemble des patients, 22 % avaient préalablement été traités par photothérapie et 32 % avaient préalablement reçu un traitement systémique conventionnel pour le traitement du psoriasis. 25 % des patients (n = 43) avaient moins de 12 ans (14 % des patients [n = 24] avaient entre 6 et 9 ans et 11 % des patients [n = 19] avaient entre 10 et 11 ans) ; 75 % (n = 128) avaient 12 ans ou plus.

Les données de réponse clinique sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Résultats d'efficacité chez les enfants et les adolescents avec un psoriasis en plaques, NRI

| Critères d'évaluation | Taltz ^a (N=115) n (%) | Placebo (N=56) n (%) | Différence vs placebo (IC 95%) | Etanercept ^b (N=30) n (%) | Différence vs étanercept (IC 95%) ^b |
|--|--|----------------------------|---------------------------------|--|--|
| sPGA « 0 » (blanchi) ou « 1 » (presque blanchi) ^c | | | | | |
| semaine 4 | 55 (48) | 4 (7) | 40,7 (29,3 ; 52,0) ^f | 0(0) | 36,8 (21,5 ; 52,2) |
| semaine 12 ^c | 93 (81) | 6 (11) | 70,2 (59,3 ; 81,0) ^f | 16 (53) | 23,0 (0,6 ; 45,4) |
| sPGA « 0 » (blanchi) ^d | 60 (52) | 1 (2) | 50,4 (40,6 ; 60,2) ^f | 5 (17) | 46,5 (26,2 ; 66,8) |
| PASI 75 ^e | | | | | |
| semaine 4 | 62 (54) | 5 (9) | 45,0 (33,2 ; 56,8) ^f | 3 (10) | 34,7 (15,6 ; 53,8) |
| semaine 12 ^c | 102 (89) | 14 (25) | 63,7 (51,0 ; 76,4) ^f | 19 (63) | 20,9 (0,1 ; 41,7) |
| PASI 90 ^d | 90 (78) | 3 (5) | 72,9 (63,3 ; 82,5) ^f | 12 (40) | 36,3 (14,2 ; 58,5) |
| PASI 100 ^d | 57 (50) | 1 (2) | 47,8 (38,0 ; 57,6) ^f | 5 (17) | 43,9 (23,4 ; 64,3) |
| Score Itch NRS (amélioration ≥ 4 points) ^{4,e} | 59 (71) | 8 (20) | 51,1 (35,3 ; 66,9) ^f | Non évalué | --- |

Abréviations : N = Nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse.

^a À la semaine 0, les patients ont reçu une dose de 160 mg, 80 mg, ou de 40 mg de Taltz, suivie de 80 mg, 40 mg, ou 20 mg toutes les 4 semaines, selon la catégorie de poids, pendant 12 semaines.

^b Des comparaisons avec l'étanercept ont été effectuées dans la sous-population de patients hors des États-Unis et du Canada atteints de psoriasis en plaques sévère (N pour Taltz = 38).

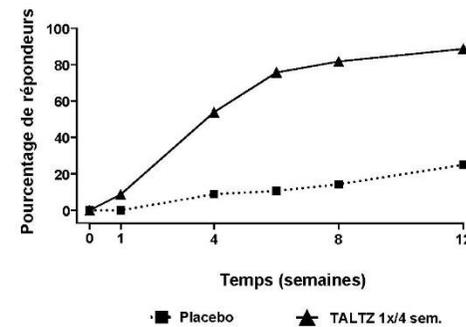
^c Co-critères d'évaluation principaux.

^d Résultats à la semaine 12.

^e Score Itch NRS (amélioration ≥ 4) chez les patients ayant un score Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion. Le nombre de patients en ITT avec un score Itch NRS ≥ 4 à l'inclusion est le suivant : Taltz, n = 83 ; PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figure 3. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse PASI 75 dans le psoriasis en plaques pédiatrique jusqu'à la semaine 12



Rhumatisme psoriasique

La sécurité et l'efficacité de Taltz ont été évaluées dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 780 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (au moins 3 articulations gonflées et au moins 3 articulations douloureuses). Dans ces études, les patients ont eu le diagnostic de rhumatisme psoriasique (selon les critères de classification du rhumatisme psoriasique CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)) depuis une médiane de 5,33 ans. Les patients randomisés présentaient également des lésions cutanées de psoriasis en plaques en cours (94,0 %) ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques, dont 12,1 % des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion. Plus de 58,9 % et de 22,3 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique avaient respectivement des enthésites et des dactylites à l'inclusion. Dans les deux études, le critère principal était le taux de réponse ACR20 (American College of Rheumatology) à la semaine 24.

Dans l'étude 1 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P1), des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif naïfs de traitement biologique ont été randomisés pour recevoir le placebo par injections sous-cutanées, l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines (bras de référence active), Taltz 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de Taltz, la dose initiale était de 160 mg. Dans cette étude, 85,3 % des patients avaient déjà été traités par au moins un traitement de

Les patients du groupe ixékizumab ont présenté des améliorations cliniquement significatives des réponses CDLQI/DLQI (0,1) à la semaine 12 (NRI) comparativement à ceux du groupe placebo. La différence entre les groupes de traitement était observée dès la semaine 4.

Des améliorations plus importantes ont été observées entre l'inclusion et la semaine 12, par rapport au placebo, pour le psoriasis unguéal (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis unguéal [Nail Psoriasis Severity Index ou NAPSI = 0 : 18 % (6/34) avec Taltz, 0 % (0/12) avec le placebo]), du psoriasis du cuir chevelu (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis du cuir chevelu [Psoriasis Scalp Severity Index ou PSSI = 0 : 69 % (70/102) avec Taltz, 16 % (8/50) avec le placebo]), et du psoriasis palmoplantaire (mesuré par l'Indice de sévérité du psoriasis palmoplantaire [Psoriasis Palmoplantar Severity Index ou PPASI 75 : 53 % (9/17) avec Taltz, 11 % (1/9) avec le placebo]).

Rhumatisme psoriasique

~~La sécurité et l'efficacité de Taltz a été évalué~~ont été évaluées dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo chez 780 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (au moins 3 articulations gonflées et au moins 3 articulations douloureuses). ~~Dans ces études, les~~ Les patients ~~ont eu le~~avaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique (selon les critères de classification du rhumatisme psoriasique CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis)) depuis une médiane de 5,33 ans ~~et. Les patients~~ randomisés présentaient également des lésions cutanées de psoriasis en plaques en cours (94,0 %) ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques, dont 12,1 % des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère à l'inclusion. Plus de 58,9 % et de 22,3 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique avaient respectivement des enthésites et des dactylites à l'inclusion. ~~Le critère principal d'évaluation dans les deux études était~~Dans les deux études, le critère principal était le taux de réponse ACR20 (American College of Rheumatology) à la semaine 24, suivi d'une période d'extension à long terme de la semaine 24 à la semaine 156 (3 ans).

Dans l'étude 1 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P1), des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif naïfs de traitement biologique ont été randomisés pour recevoir le placebo ~~par injections sous-cutanées,~~ l'adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines (bras de référence active), Taltz 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de Taltz, la dose initiale était de 160 mg. Dans cette étude, 85,3 % des patients avaient déjà été traités par au moins un traitement de

fond conventionnel (cDMARDs). 53 % des patients étaient traités de façon concomitante par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 15,8 mg. 67 % des patients qui étaient traités de façon concomitante par MTX recevaient une dose supérieure ou égale à 15 mg. Dans tous les groupes de traitement, les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de Taltz. Les patients recevant adalimumab ou le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur.

L'étude 2 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P2) a inclus des patients ayant déjà été traités par un anti-TNF et ayant arrêté ce traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNF-IR). Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo par injections sous-cutanées, Taltz 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de Taltz, la dose initiale était de 160 mg. 56 % et 35 % des patients ne répondaient pas de façon adéquate à respectivement 1 anti-TNF ou à 2 anti-TNF. L'étude SPIRIT-P2 a évalué 363 patients, parmi lesquels 41 % recevaient un traitement concomitant par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 16,1 mg. 73,2 % des patients traités de façon concomitante par MTX avaient une dose supérieure ou égale à 15 mg. Dans tous les groupes de traitement, les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de Taltz. Les patients recevant le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur.

Signes et symptômes

Le traitement par Taltz a montré une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 24 (voir Tableau 6).

fond conventionnel (cDMARDs). 53 % des patients étaient traités de façon concomitante par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 15,8 mg. 67 % des patients qui étaient traités de façon concomitante par MTX recevaient une dose supérieure ou égale à 15 mg. ~~Dans tous les groupes de traitement, les~~ Les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de Taltz. Les patients recevant adalimumab ou le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur. **243 patients ont terminé la période d'extension à long terme de 3 ans sous Taltz.**

L'étude 2 dans le rhumatisme psoriasique (SPIRIT-P2) a inclus des patients ayant déjà été traités par un anti-TNF et ayant arrêté ce traitement en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNF-IR). Les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo ~~par injections sous-cutanées,~~ Taltz 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.), ou 80 mg toutes les 4 semaines (1x/4 sem.). Pour les deux schémas posologiques de Taltz, la dose initiale était de 160 mg. 56 % et 35 % des patients ne répondaient pas de façon adéquate à respectivement 1 anti-TNF ou à 2 anti-TNF. L'étude SPIRIT-P2 a évalué 363 patients, parmi lesquels 41 % recevaient un traitement concomitant par MTX à une dose hebdomadaire moyenne de 16,1 mg. 73,2 % des patients traités de façon concomitante par MTX avaient une dose supérieure ou égale à 15 mg. ~~Dans tous les groupes de traitement, les~~ Les patients ayant eu une réponse inadéquate à la semaine 16 ont reçu un traitement de secours (modification du traitement de fond). Les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. ont conservé la dose initiale de Taltz. Les patients recevant le placebo ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Taltz 1x/2 sem. ou 1x/4 sem. à la semaine 16 ou 24 en fonction du statut de répondeur. **168 patients ont terminé la période d'extension à long terme de 3 ans sous Taltz.**

Signes et symptômes

Le traitement par Taltz a montré une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 24 (voir Tableau 10).

Tableau 6. Résultats d'efficacité des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 à la semaine 24

| Critères d'évaluation | SPIRIT-P1 | | | | | SPIRIT-P2 | | | | | |
|--|---------------|---------------------------|--------------------------|---------------|--|---------------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz 1x/4 sem. (N = 107) | Taltz 1x/2sem. (N = 103) | ADA (N = 101) | Différence de taux de réponse versus placebo (IC 95 %) | | PBO (N = 118) | Taltz 1x/4 sem. (N = 122) | Taltz 1x/2 sem. (N = 123) | Différence de taux de réponse versus placebo (IC 95 %) | |
| | | | | | Taltz 1x/4 sem. | Taltz 1x/2 sem. | | | | Taltz 1x/4 sem. | Taltz 1x/2 sem. |
| Taux de réponse ACR 20, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 32 (30,2) | 62 (57,9) | 64 (62,1) | 58 (57,4) | 27,8 (15,0 ; 40,6) ^c | 31,9 (19,1 ; 44,8) ^c | 23 (19,5) | 65 (53,3) | 59 (48,0) | 33,8 (22,4 ; 45,2) ^c | 28,5 (17,1 ; 39,8) ^c |
| Taux de réponse ACR 50, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 16 (15,1) | 43 (40,2) | 48 (46,6) | 39 (38,6) | 25,1 (13,6 ; 36,6) ^c | 31,5 (19,7 ; 43,3) ^c | 6 (5,1) | 43 (35,2) | 41 (33,3) | 30,2 (20,8 ; 39,5) ^c | 28,3 (19,0 ; 37,5) ^c |
| Taux de réponse ACR 70, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 6 (5,7) | 25 (23,4) | 35 (34,0) | 26 (25,7) | 17,7 (8,6 ; 26,8) ^c | 28,3 (18,2 ; 38,5) ^c | 0 | 27 (22,1) | 15 (12,2) | 22,1 (14,8 ; 29,5) ^c | 12,2 (6,4 ; 18,0) ^c |
| Activité minimale de la maladie, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 16 (15,1) | 32 (29,9) | 42 (40,8) | 32 (31,7) | 14,8 (3,8 ; 25,8) ^a | 25,7 (14,0 ; 37,4) ^c | 4 (3,4) | 34 (27,9) | 29 (23,6) | 24,5 (15,9 ; 33,1) ^c | 20,2 (12,0 ; 28,4) ^c |
| Réponse ACR 50 et PASI 100 chez les patients ayant une atteinte psoriasique cutanée sur au moins 3 % de la surface corporelle (SC) à l'inclusion, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 1 (1,5) | 21 (28,8) | 19 (32,2) | 9 (13,2) | 27,3 (16,5 ; 38,1) ^c | 30,7 (18,4 ; 43,0) ^b | 0 (0,0) | 12 (17,6) | 10 (14,7) | 17,6 (8,6 ; 26,7) ^c | 14,7 (6,3 ; 23,1) ^c |

Abréviations : ACR 20/50/70 = Taux de réponse de 20%/50%/70 % de l'American College of Rheumatology ; ADA = adalimumab ; SC = surface corporelle ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem. = Taltz 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem. = Taltz 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans une catégorie précise ; NRI = non-responder imputation ou imputation d'absence de réponse ; PASI 100 = indice d'étendue et de sévérité (Psoriasis Area and Severity Index) amélioration de 100 % ; PBO = placebo.

Note : les patients ayant reçu un traitement de secours à la semaine 16 ou ayant arrêté le traitement ou ayant des données manquantes ont été imputés comme non-répondeurs pour les analyses à la semaine 24.

Les DMARDs conventionnels concomitants incluaient le MTX, le léflunomide et le sulfasalazine.

a p<0,05 ; b p<0,01 ; c p<0,001 par rapport au placebo.

Chez les patients avec des dactylites ou des enthésites pré-existantes, le traitement par Taltz 1x/4 sem. a entraîné une amélioration des dactylites et des enthésites à la semaine 24 comparée au placebo (résolution : 78 % versus 24 % ; p<0,001, et 39 % versus 21 % ; p<0,01, respectivement).

Chez les patients ayant une surface corporelle atteinte ≥ 3 %, la proportion des patients ayant une amélioration de leur blanchiment cutané à la semaine 12 avec une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index), était de 67 % (94/141)

Tableau 10. Résultats d'efficacité des études SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 à la semaine 24

| Critères d'évaluation | SPIRIT-P1 | | | | | SPIRIT-P2 | | | | | |
|--|---------------|---------------------------|--------------------------|---------------|--|---------------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz 1x/4 sem. (N = 107) | Taltz 1x/2sem. (N = 103) | ADA (N = 101) | Différence de taux de réponse versus placebo (IC 95 %) | | PBO (N = 118) | Taltz 1x/4 sem. (N = 122) | Taltz 1x/2 sem. (N = 123) | Différence de taux de réponse versus placebo (IC 95 %) | |
| | | | | | Taltz 1x/4 sem. | Taltz 1x/2 sem. | | | | Taltz 1x/4 sem. | Taltz 1x/2 sem. |
| Taux de réponse ACR 20, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 32 (30,2) | 62 (57,9) | 64 (62,1) | 58 (57,4) | 27,8 (15,0 ; 40,6) ^c | 31,9 (19,1 ; 44,8) ^c | 23 (19,5) | 65 (53,3) | 59 (48,0) | 33,8 (22,4 ; 45,2) ^c | 28,5 (17,1 ; 39,8) ^c |
| Taux de réponse ACR 50, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 16 (15,1) | 43 (40,2) | 48 (46,6) | 39 (38,6) | 25,1 (13,6 ; 36,6) ^c | 31,5 (19,7 ; 43,3) ^c | 6 (5,1) | 43 (35,2) | 41 (33,3) | 30,2 (20,8 ; 39,5) ^c | 28,3 (19,0 ; 37,5) ^c |
| Taux de réponse ACR 70, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 6 (5,7) | 25 (23,4) | 35 (34,0) | 26 (25,7) | 17,7 (8,6 ; 26,8) ^c | 28,3 (18,2 ; 38,5) ^c | 0 | 27 (22,1) | 15 (12,2) | 22,1 (14,8 ; 29,5) ^c | 12,2 (6,4 ; 18,0) ^c |
| Activité minimale de la maladie (MDA), n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 16 (15,1) | 32 (29,9) | 42 (40,8) | 32 (31,7) | 14,8 (3,8 ; 25,8) ^a | 25,7 (14,0 ; 37,4) ^c | 4 (3,4) | 34 (27,9) | 29 (23,6) | 24,5 (15,9 ; 33,1) ^c | 20,2 (12,0 ; 28,4) ^c |
| Réponse ACR 50 et PASI 100 chez les patients ayant une atteinte psoriasique cutanée sur au moins 3 % de la surface corporelle (SC) à l'inclusion, n (%) | | | | | | | | | | | |
| Semaine 24 | 1 (1,5) | 21 (28,8) | 19 (32,2) | 9 (13,2) | 27,3 (16,5 ; 38,1) ^c | 30,7 (18,4 ; 43,0) ^b | 0 (0,0) | 12 (17,6) | 10 (14,7) | 17,6 (8,6 ; 26,7) ^c | 14,7 (6,3 ; 23,1) ^c |

Abréviations : ACR 20/50/70 = Taux de réponse de 20%/50%/70 % de l'American College of Rheumatology ; ADA = adalimumab ; SC = surface corporelle ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem. = Taltz 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem. = Taltz 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; N = nombre de patients dans la population analysée ; n = nombre de patients dans la catégorie précisée concernée ; NRI = non-responder imputation ou imputation d'absence de réponse ; PASI 100 = indice d'étendue et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index) amélioration de 100 % ; PBO = placebo.

Note : les patients ayant reçu un traitement de secours à la semaine 16 ou ayant arrêté le traitement ou ayant des données manquantes ont été imputés comme non-répondeurs pour les analyses à la semaine 24.

Les DMARDs conventionnels concomitants incluaient le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine.

a p < 0,05 ; b p < 0,01 ; c p < 0,001 par rapport au placebo.

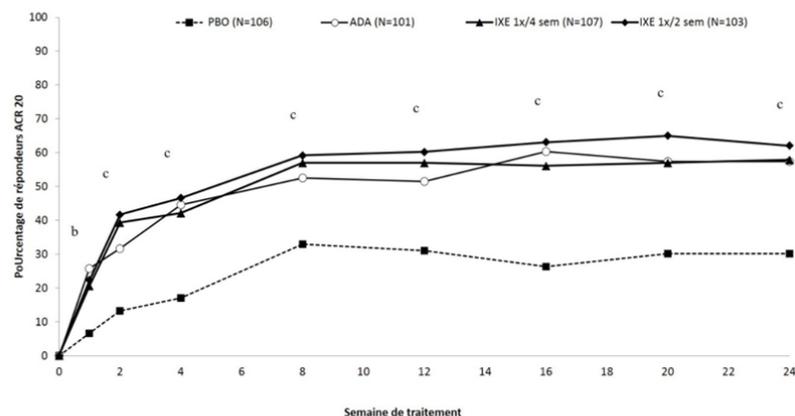
Chez les patients avec des dactylites ou des enthésites pré-existantes, le traitement par Taltz 1x/4 sem. a entraîné une amélioration des dactylites et des enthésites à la semaine 24 comparée au placebo (résolution : 78 % versus 24 % ; p<0,001, et 39 % versus 21 % ; p<0,01, respectivement).

Chez les patients ayant une surface corporelle atteinte ≥ 3 %, la proportion des patients ayant une amélioration de leur blanchiment cutané à la semaine 12 avec une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index), était de 67 % (94/141)

pour ceux traités avec la posologie de 1x/4 sem., et de 9 % (12/134) pour ceux recevant le placebo ($p < 0,001$). La proportion des patients ayant atteint une réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la semaine 24 était plus importante pour Taltz 1x/4 sem. par rapport au placebo ($p < 0,001$). Pour les patients atteints à la fois d'un psoriasis modéré à sévère et d'un rhumatisme psoriasique, le schéma posologique de Taltz 1x/2 sem. a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour PASI 75, PASI 90 et PASI 100 par rapport au placebo ($p < 0,001$) et a démontré un bénéfice cliniquement significatif par rapport au schéma posologique de Taltz 1x/4 sem.

Les réponses au traitement avec Taltz étaient significativement plus élevées que celles avec placebo dès la semaine 1 pour l'ACR 20, dès la semaine 4 pour l'ACR 50 et dès la semaine 8 pour l'ACR 70, et ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 24.

Figure 2. Taux de réponse ACR 20 dans l'étude SPIRIT-P1 jusqu'à la semaine 24



Pour Taltz 1x/2 sem. et 1x/4 sem. : ^b $p < 0,01$ et ^c $p < 0,001$ par rapport au placebo.

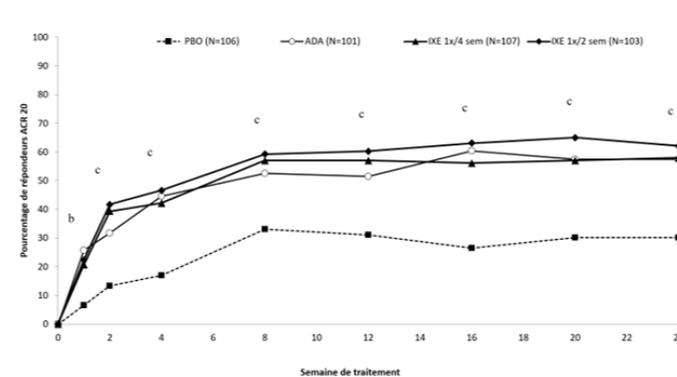
Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des taux de réponses similaires pour les ACR 20/50/70 ont été observés chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par cDMARDs, incluant un traitement par MTX ou non.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des améliorations ont été observées pour toutes les composantes des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. A la semaine 24, la proportion de patients ayant atteint une

pour ceux traités avec la posologie de 1x/4 sem., et de 9 % (12/134) pour ceux recevant le placebo ($p < 0,001$). La proportion des patients ayant atteint une réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la semaine 24 était plus importante pour Taltz 1x/4 sem. par rapport au placebo ($p < 0,001$). Pour les patients atteints à la fois d'un psoriasis modéré à sévère et d'un rhumatisme psoriasique, le schéma posologique de Taltz 1x/2 sem. a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour PASI 75, PASI 90 et PASI 100 par rapport au placebo ($p < 0,001$) et a démontré un bénéfice cliniquement significatif par rapport au schéma posologique de Taltz 1x/4 sem.

Les réponses au traitement avec Taltz étaient significativement plus élevées que celles avec placebo dès la semaine 1 pour l'ACR 20, dès la semaine 4 pour l'ACR 50 et dès la semaine 8 pour l'ACR 70, et ces réponses ont persisté jusqu'à la semaine 24. Ces effets se sont maintenus pendant 3 ans pour les patients qui sont restés dans l'étude clinique.

Figure 4. Taux de réponse ACR 20 dans l'étude SPIRIT-P1 jusqu'à la semaine 24



Pour Taltz 1x/2 sem. et 1x/4 sem. : ^b $p < 0,01$ et ^c $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des taux de réponses similaires pour les ACR 20/50/70 ont été observés chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par cDMARDs, incluant un traitement par MTX ou non.

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, des améliorations ont été observées pour toutes les composantes des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. A la semaine 24, la proportion de patients ayant atteint une

réponse modifiée du PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria ou critère de réponse du rhumatisme psoriasique) était plus élevée chez les patients traités par Taltz par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52 telle qu'évaluée par les taux de réponses de l'ACR 20/50/70, du MDA (activité minimale de la maladie), des résolutions des enthésites, des résolutions des dactylytes et du PASI 75/90/100.

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la durée de la maladie, le poids corporel à l'inclusion, la présence de psoriasis à l'inclusion, la CRP à l'inclusion, le score DAS28-CRP à l'inclusion, la prise concomitante de corticoïdes et un traitement antérieur par un biologique. Taltz a été efficace chez les patients naïfs de traitement biologique, ayant déjà été exposés à un traitement biologique et n'ayant pas répondu à un traitement biologique.

Réponse radiographique

Dans SPIRIT-P1, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée au moyen du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion (ES ou Erosion Score) et le score de pincement articulaire (JSN ou Joint Space Narrowing) aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la semaine 24 sont présentées dans le tableau 7.

réponse ~~modifiée~~ du PsARC **modifié** (Psoriatic Arthritis Response Criteria ou critère de réponse du rhumatisme psoriasique) était plus élevée chez les patients traités par Taltz par rapport au placebo.

Dans SPIRIT-P1, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52 telle qu'évaluée par les taux de réponses ~~de l'ACR 20/50/70, du~~ MDA (activité minimale de la maladie), ~~des~~ résolutions des enthésites, ~~des~~ résolutions des dactylytes et ~~de~~ PASI 75/90/100.

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été démontrées quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la durée de la maladie, le poids corporel à l'inclusion, la présence de psoriasis à l'inclusion, la CRP à l'inclusion, le score DAS28-CRP à l'inclusion, la prise concomitante de corticoïdes et un traitement antérieur par un biologique. Taltz a été efficace chez les patients naïfs de traitement biologique, ayant déjà été exposés à un traitement biologique et **n'ayant pas répondu à un échec de** traitement biologique.

Dans SPIRIT-P1, 63 patients ont achevé 3 ans de traitement par ixékizumab une fois toutes les 4 semaines. Parmi les 107 patients qui ont été randomisés dans le groupe ixékizumab une fois toutes les 4 semaines (analyse NRI dans la population en ITT), 54 (50 %), 41 (38 %), 29 (27 %) et 36 patients (34 %) ont atteint respectivement des réponses ACR20, ACR50, ACR70 et de MDA à la semaine 156.

Dans SPIRIT-P2, 70 patients ont achevé 3 ans de traitement par ixékizumab une fois toutes les 4 semaines. Parmi les 122 patients qui ont été randomisés dans le groupe ixékizumab une fois toutes les 4 semaines (analyse NRI dans la population en ITT), 56 (46 %), 39 (32 %), 24 (20 %) et 33 patients (27 %) ont atteint respectivement des réponses ACR20, ACR50, ACR70 et de MDA à la semaine 156.

Réponse radiographique

Dans SPIRIT-P1, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée au moyen du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion (ES ou Erosion Score) et le score de pincement articulaire (JSN ou Joint Space Narrowing) aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la semaine 24 sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 7. Changement du score total Sharp modifié dans l'étude SPIRIT-P1

| | | | | | Différence <i>versus</i> placebo (IC 95 %) | |
|---|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--|------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz 1x/4 sem. (N = 107) | Taltz 1x/2 sem. (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz 1x/4 sem. | Taltz 1x/2 sem. |
| Score à l'inclusion, moyenne (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | NA | NA |
| Changement depuis l'inclusion à la semaine 24, LSM (SE) | 0,51 (0,092) | 0,18 (0,090) | 0,09 (0,091) | 0,13 (0,093) | -0,33 (-0,57 ; -0,09) ^b | -0,42 (-0,66 ; -0,19) ^c |

Abréviations : ADA = adalimumab ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem = Taltz 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem = Taltz 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; LSM = moyenne des moindres carrés ; N = nombre de patients dans la population analysée ; PBO = placebo ; SE = erreur standard.

^b p<0,01 ; ^c p<0,001 par rapport au placebo.

La progression des atteintes articulaires radiographiques était inhibée par Taltz (Tableau 7) à la semaine 24 et le pourcentage de patients ne présentant pas de progression des atteintes articulaires radiographiques (définie par une variation du mTSS par rapport à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la semaine 24 était de 94,8 % chez les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ($p<0,001$), de 89,0 % chez les patients traités par Taltz 1x/4 sem. ($p = 0,026$), de 95,8 % chez les patients traités par l'adalimumab ($p<0,001$), tous comparés à 77,4 % chez les patients recevant le placebo. A la semaine 52, la variation moyenne depuis l'inclusion du score mTSS était de 0,27 pour le groupe placebo/Taltz 1x/4 sem., de 0,54 pour le groupe Taltz 1x/4 sem./Taltz 1x/4 sem. et de 0,32 pour le groupe adalimumab/Taltz 1x/4 sem. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression radiographique des dommages structuraux depuis la randomisation jusqu'à la semaine 52 était de 90,9 % pour le groupe placebo/Taltz 1x/4 sem., de 85,6 % pour le groupe Taltz 1x/4 sem./Taltz 1x/4 sem. et de 89,4 % pour le groupe adalimumab/Taltz 1x/4 sem.

Capacité fonctionnelle et qualité de vie liée à la santé

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ($p<0,001$) et 1x/4 sem. ($p<0,001$) ont présenté une amélioration significative de leur capacité fonctionnelle par rapport aux patients recevant le placebo, évaluée à l'aide de l'indice HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) à la semaine 24 et maintenue à la semaine 52 dans l'étude SPIRIT-P1.

Tableau 11. Changement du score total Sharp modifié dans l'étude SPIRIT-P1

| | | | | | Différence <i>versus</i> placebo (IC 95 %) | |
|---|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--|------------------------------------|
| | PBO (N = 106) | Taltz 1x/4 sem. (N = 107) | Taltz 1x/2 sem. (N = 103) | ADA (N = 101) | Taltz 1x/4 sem. | Taltz 1x/2 sem. |
| Score à l'inclusion, moyenne (SD) | 17,6 (28,62) | 19,2 (32,68) | 15,2 (28,86) | 15,9 (27,37) | NA | NA |
| Changement depuis l'inclusion à la semaine 24, LSM (SE) | 0,51 (0,092) | 0,18 (0,090) | 0,09 (0,091) | 0,13 (0,093) | -0,33 (-0,57 ; -0,09) ^b | -0,42 (-0,66 ; -0,19) ^c |

Abréviations : ADA = adalimumab ; IC = intervalle de confiance ; 1x/4 sem = Taltz 80 mg une fois toutes les 4 semaines ; 1x/2 sem = Taltz 80 mg une fois toutes les 2 semaines ; LSM = moyenne des moindres carrés ; N = nombre de patients dans la population analysée ; PBO = placebo ; SE = erreur standard, SD = écart-type.

^b p<0,01 ; ^c p<0,001 par rapport au placebo.

La progression des atteintes articulaires radiographiques était inhibée par Taltz (Tableau 9) à la semaine 24 et le pourcentage de patients ne présentant pas de progression des atteintes articulaires radiographiques (définie par une variation du mTSS par rapport à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la semaine 24 était de 94,8 % chez les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ($p<0,001$), de 89,0 % chez les patients traités par Taltz 1x/4 sem. ($p = 0,026$), de 95,8 % chez les patients traités par l'adalimumab ($p<0,001$), tous comparés à 77,4 % chez les patients recevant le placebo. A la semaine 52, la variation moyenne depuis l'inclusion du score mTSS était de 0,27 pour le groupe placebo/Taltz 1x/4 sem., de 0,54 pour le groupe Taltz 1x/4 sem./Taltz 1x/4 sem. et de 0,32 pour le groupe adalimumab/Taltz 1x/4 sem. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression radiographique des dommages structuraux depuis la randomisation jusqu'à la semaine 52 était de 90,9 % pour le groupe placebo/Taltz 1x/4 sem., de 85,6 % pour le groupe Taltz 1x/4 sem./Taltz 1x/4 sem. et de 89,4 % pour le groupe adalimumab/Taltz 1x/4 sem. Les patients n'ont pas présenté de progression des atteintes structurales par rapport à l'inclusion (définie par un mTSS $\leq 0,5$) dans les bras de traitement comme suit : Placebo/Taltz 1x/4 sem. 81,5 % (N = 22/27), Taltz 1x/4 sem./Taltz 1x/4 sem. 73,6 % (N = 53/72), et adalimumab/Taltz 1x/4 sem. 88,2 % (N = 30/34).

Capacité fonctionnelle et qualité de vie liée à la santé

Dans SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, les patients traités par Taltz 1x/2 sem. ($p<0,001$) et 1x/4 sem. ($p<0,001$) ont présenté une amélioration significative de leur capacité fonctionnelle par rapport aux patients recevant le placebo, évaluée à l'aide de l'indice HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) à la semaine 24 et maintenue à la semaine 52 dans l'étude SPIRIT-P1.

Les patients traités par Taltz ont rapporté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé évaluée par le score SF-36 PCS (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p < 0,001$). Des améliorations ont été démontrées pour le critère de la fatigue évaluée au moyen des scores NRS de sévérité de la fatigue ($p < 0,001$).

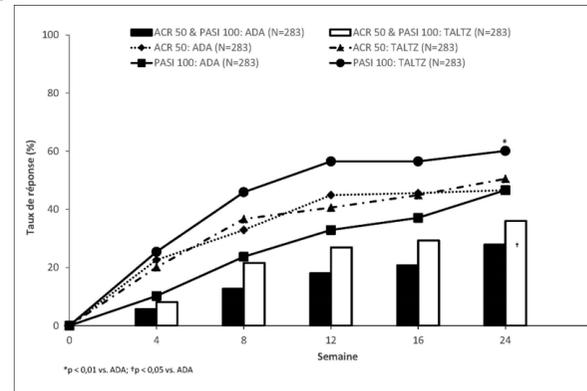
Les patients traités par Taltz ont rapporté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé évaluée par le score SF-36 PCS (Physical Component Summary of the Short Form-36 Health Survey) ($p < 0,001$). Des améliorations ont été démontrées pour le critère de la fatigue évaluée au moyen des scores NRS de sévérité de la fatigue ($p < 0,001$).

Etude de phase IV post-commercialisation, de comparaison directe

L'efficacité et la sécurité de Taltz ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, menée en ouvert, avec évaluateur en aveugle, en groupes parallèles (SPIRIT-H2H), en comparaison à l'adalimumab (ADA), chez 566 patients atteints de rhumatisme psoriasique, naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD). Les patients étaient stratifiés à l'inclusion en fonction de l'utilisation d'un cDMARD et de la présence d'un psoriasis modéré à sévère ($PASI \geq 12$, $SC \geq 10$ et $sPGA \geq 3$).

Taltz était supérieur à ADA sur le critère principal : atteinte simultanée d'une réponse ACR 50 et d'une réponse PASI 100 à la semaine 24 (36,0 % pour Taltz versus 27,9 % pour ADA, $p = 0,036$, intervalle de confiance à 95 % [0,5 % ; 15,8 %]). Taltz a également montré une non-infériorité (marge pré-spécifiée de -12 %) par rapport à ADA sur l'ACR 50 (analyse en ITT : 50,5 % pour Taltz versus 46,6 % pour ADA, différence de 3,9 % versus ADA, intervalle de confiance à 95 % [-4,3 % ; 12,1 %] ; analyse en per-protocole : 52,3 % pour Taltz, 53,1 % pour ADA, différence de -0,8 % [IC : -10,3 % ; 8,7 %]) et une supériorité sur le PASI 100 à la semaine 24 (60,1 % avec Taltz versus 46,6 % avec ADA, $p = 0,001$), qui étaient les critères secondaires majeurs de l'étude. A la semaine 52, une plus grande proportion de patients traités par Taltz versus ADA ont atteint une réponse ACR50 et PASI 100 simultanément [39 % (111/283) versus 26 % (74/283)] et PASI 100 [64 % (182/283) versus 41 % (117/283)]. Taltz et ADA ont entraîné des réponses similaires pour l'ACR50 [49,8 % (141/283) versus 49,8 % (141/283)]. Les réponses avec Taltz étaient homogènes, qu'il soit utilisé en monothérapie ou de façon concomitante avec le méthotrexate.

Figure 5 : Critère principal (ACR 50 & PASI 100 simultanés) et critères secondaires majeurs (ACR 50 ; PASI 100), taux de réponse entre la semaine 0 et à la semaine 24 [population en ITT, NRI]**



*** Administration de Taltz 160 mg à la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 puis toutes les 4 semaines pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 160 mg à la semaine 0 puis 80 mg toutes les 4 semaines pour les autres patients. Administration d'ADA 80 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 1 pour les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère ou 40 mg à la semaine 0 puis 40 mg toutes les 2 semaines pour les autres patients. Un niveau de significativité a été fourni uniquement pour un critère ayant été prédéfini et ajusté pour la multiplicité.*

Spondyloarthrite axiale

La sécurité et l'efficacité de Taltz ont été évaluées chez un total de 960 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale dans trois études randomisées contrôlées versus placebo (deux dans la spondyloarthrite axiale radiographique, une et une dans la spondyloarthrite axiale non radiographique).

Spondyloarthrite axiale radiographique

La sécurité et l'efficacité de Taltz ont été évaluées dans deux études randomisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo (COAST-V et COAST-W) chez un total de 657 patients adultes qui âgés ≥ 18 ans, atteints de spondyloarthrite axiale dans deux études randomisées en double-aveugle, contrôlées versus placebo (COAST-V et COAST-W). Les patients présentaient une maladie active définie par un score d'activité de la maladie [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] ≥ 4 et un score total de douleurs rachidiennes ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique malgré un traitement

par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). À l'inclusion, dans les deux études, les patients présentaient des symptômes de ~~spondyloarthrite axiale~~ depuis 17 ans en moyenne (avec une médiane de 16 ans). À l'inclusion, environ 32 % des patients étaient sous traitement concomitant par cDMARD.

L'étude COAST-V a évalué 341 patients naïfs de traitement biologique, traités par Taltz 80 mg ou 160 mg à la semaine 0, puis par Taltz 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) ou toutes les 4 semaines (1x/4 sem.), ou par adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines, ou par un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir Taltz (dose initiale de 160 mg, suivie de 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.). Les patients ayant reçu l'adalimumab ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir Taltz (80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.).

L'étude COAST-W a évalué 316 patients ayant déjà été traités par 1 ou 2 inhibiteurs du TNF (90 % en réponse inadéquate et 10% intolérants aux inhibiteurs du TNF). Tous les patients ont été traités par Taltz 80 ou 160 mg à la semaine 0, puis par 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem., ou par un placebo. Les patients ayant reçu le placebo ont été re-randomisés à la semaine 16 pour recevoir Taltz (dose initiale de 160 mg, suivie de 80 mg 1x/2 sem. ou 1x/4 sem.). Le critère principal d'évaluation dans les deux études était le pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) à la semaine 16.

Réponse clinique

Dans les deux études, les patients traités par Taltz 80 mg 1x/2 sem. ou 80 mg 1x/4 sem. ont présenté des améliorations plus importantes des réponses ASAS40 et ASAS20 à la semaine 16 par rapport à ceux sous placebo (Tableau 12). Des réponses similaires ont été observées chez les patients, indépendamment des traitements concomitants. Dans l'étude COAST-W, des réponses ont été observées indépendamment du nombre antérieur d'inhibiteurs du TNF.

Tableau 12. Résultats d'efficacité des études COAST-V et COAST-W à la semaine 16

| | COAST-V, patient naïf de traitement biologique | | | | COAST-W, traitement antérieur par inhibiteurs du TNF | | | |
|--|---|--------------------------|--|--|--|------------------------|--|--|
| | Traitement 80 mg 1x/4 sem. ^a (N = 81) | Placebo (N = 87) | Différence par rapport au placebo ^z | Adalimumab 40 mg 1x/2 sem. (N = 90) | Traitement 80 mg 1x/4 sem. ^a (N = 114) | Placebo (N = 104) | Différence par rapport au placebo ^z | |
| Réponse ASAS20 ^b , n (%), NRI | 52 (64,2%) | 35 (40,2%) | 24,0 (9,3 ; 38,6)** | 53 (58,9%) | 55 (48,2%) | 31 (29,8%) | 18,4 (5,7 ; 31,1) | |
| Réponse ASAS40 ^{b,c} , n (%), NRI | 39 (48,1%) | 16 (18,4%) | 29,8 (16,2 ; 43,3) *** | 32 (35,6%) | 29 (25,4%) | 13 (12,5%) | 12,9 (2,7 ; 23,2) | |
| ASDAS | | | | | | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | -1,4 3,7 | -0,5 3,9 | -1,0 (-1,3 ; -0,7) *** | -1,3*** 3,7 | -1,2 4,2 | -0,1 4,1 | -1,1 (-1,3 ; -0,8) *** | |
| Score BASDAI | | | | | | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | -2,9 6,8 ^t | -1,4 6,8 ^t | -1,5 (-2,1 ; -0,9) *** | -2,5*** 6,7 ^t | -2,2 7,5 | -0,9 7,3 | -1,2 (-1,8 ; -0,7) *** | |
| Score IRM SPARCC-rachis ^d | | | | | | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | -11,0 14,5 | -1,5 15,8 | -9,5 (-12,6 ; -6,4) *** | -11,6*** 20,0 | -3,0 8,3 | 3,3 6,4 | -6,3 (-10,0 ; -2,5)** | |
| BASDAI50 ^e , n (%), NRI | 34 (42,0%) | 15 (17,2%) | 24,7 (11,4 ; 38,1) *** | 29 (32,2%)* | 25 (21,9%) ^f | 10 (9,6%) ^f | 12,3 (2,8 ; 21,8)* | |
| ASDAS < 2,1, n (%) (Faible activité de la maladie), NRI | 35 (43,2%) ^h | 11 (12,6%) ^h | 30,6 (17,7 ; 43,4) *** | 34 (37,8%)*** ^h | 20 (17,5%) | 5 (4,8%) | 12,7 (4,6 ; 20,8) ** | |
| ASDAS < 1,3, n (%) (Maladie inactive), NRI | 13 (16,0%) | 2 (2,3%) | 13,8 (5,2 ; 22,3) ** | 14 (15,6%)** | 4 (3,5%) ^f | 1 (1,0%) ^f | 2,5 (-1,3 ; 6,4) | |
| ASAS HI Variation par rapport à l'inclusion | -2,4 7,5 | -1,3 8,1 | -1,1 (-2,0 ; -0,3) * | -2,3* 8,2 | -1,9 10,0 | -0,9 9,0 | -1,0 (-1,9 ; -0,1) * | |
| SF-36 PCS Variation par rapport à l'inclusion | 7,7 34,0 | 3,6 32,0 | 4,1 (1,9 ; 6,2) *** | 6,9** 33,5 | 6,6 27,5 | 1,4 30,6 | 5,2 (3,0 ; 7,4) *** | |

Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou imputation d'absence de réponse ; les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

ASAS HI = Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, Indice d'évaluation de la santé dans la spondyloarthrite ; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath ; Variation par rapport à l'inclusion = modification de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 par rapport à la valeur à l'inclusion ; MRI Spine SPARCC = Spondyloarthritis

Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the Spine, Score IRM-rachis du Consortium canadien de recherche sur la spondyloarthrite (cotation de 23 unités discovertébrales)

^a À la semaine 0, les patients ont reçu 80 mg ou 160 mg de Taltz.

^b Une réponse ASAS20 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines (Évaluation globale du patient, douleur rachidienne, fonction et inflammation), et aucune aggravation $\geq 20\%$ et ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans le domaine restant. Une réponse ASAS40 est définie comme une amélioration $\geq 40\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 2 unités dans au moins 3 des 4 domaines, sans aucune aggravation dans le domaine restant.

^c Critère principal.

^d Les nombres de patients en ITT avec des données IRM à l'inclusion sont les suivants : COAST-V : Taltz, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W : Taltz, $n = 58$; PBO, $n = 51$.

^e Réponse BASDAI50 définie comme une amélioration $\geq 50\%$ du score BASDAI par rapport à sa valeur à l'inclusion.

^f ASAS HI : Assessment of SpondyloArthritis International Society Health Index, Indice de santé dans la spondyloarthrite, dans tous les domaines.

^g Les valeurs mentionnées correspondent à la différence en % (IC 95 %) pour les variables catégorielles, et la différence en LSM (IC 95 %) pour les variables continues.

^h Analyses post hoc, non ajustées pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

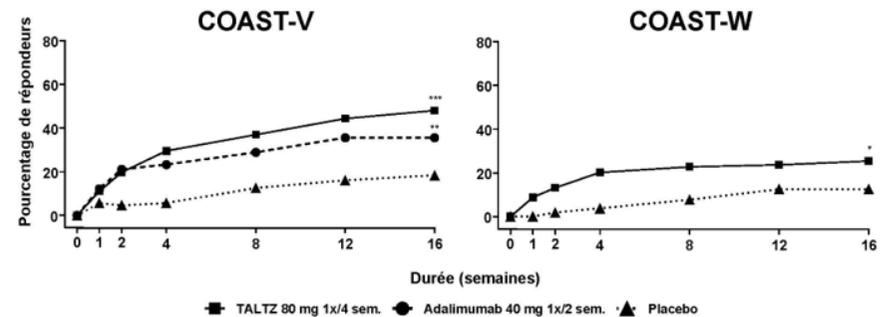
ⁱ Prépécifiée mais non ajustée pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Il y a eu des améliorations des principales composantes du critère de réponse ASAS40 (douleur rachidienne, BASFI, évaluation globale du patient, raideur) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, y compris de la CRP, à la semaine 16.

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ASAS40 par visite dans les études COAST-V et COAST-W est présenté sur la Figure 5.

Figure 6. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse Réponses ASAS40 dans les études COAST-V et COAST-W jusqu'à la semaine 16, NRI^a



^a Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

Une réponse ASAS40 similaire a été observée chez les patients indépendamment des taux de CRP à l'inclusion, des scores ASDAS à l'inclusion et des scores IRM SPARCC-rachis. La réponse ASAS40 a été démontrée indépendamment de l'âge, du sexe, de l'ethnie, de la durée de la maladie, du poids corporel à l'inclusion, du score BASDAI à l'inclusion et du traitement biologique antérieur.

Dans les études COAST-V et COAST-W, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52, d'après les critères d'évaluation présentés dans le Tableau 12, y compris les taux de réponse ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI et ASAS HI.

Résultats liés à la santé

Des améliorations des douleurs rachidiennes *versus* placebo ont été observées dès la semaine 1, et se sont maintenues jusqu'à la semaine 16 [Taltz *versus* placebo : COAST-V -3,2 *versus* -1,7 ; COAST-W -2,4 *versus* -1,0] ; des améliorations sur la fatigue et sur la mobilité rachidienne ont été observées *versus* placebo à la semaine 16. Les améliorations sur la douleur rachidienne, sur la fatigue et sur la mobilité rachidienne se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Spondyloarthrite axiale non radiographique

La sécurité et l'efficacité de Taltz ont été évaluées a été évalué dans une étude randomisée, menée en double aveugle, sur une période de 52 semaines contrôlée *versus* placebo (COAST-X) chez 303 patients adultes âgés ≥ 18 ans ayant une spondyloarthrite axiale active depuis au moins 3 mois. Les patients

devaient présenter des signes objectifs d'inflammation se traduisant par des taux élevés de protéine C réactive (CRP) et/ou une sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais sans signe radiographique visible de lésion structurale au niveau des articulations sacro-iliaques. Les patients avaient une maladie active définie par un score BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 et une douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 0 à 10, malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les patients ont été traités par Taltz 80 mg ou 160 mg à la semaine 0, puis par Taltz 80 mg toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) ou toutes les 4 semaines (1x/4 sem.) ou par un placebo. Un ajustement de dose et/ou l'instauration de traitements concomitants (AINS, cDMARD, corticoïdes, analgésiques) étaient autorisés à partir de la semaine 16.

À l'inclusion, les patients présentaient des symptômes de spondyloarthrite axiale non radiographique depuis une durée moyenne de 11 ans. Environ 39 % des patients étaient sous traitement concomitant par cDMARD.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients atteignant une réponse ASAS40 (Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) à la semaine 16.

Réponse clinique

Des proportions plus élevées de patients traités par Taltz 80 mg 1x/4 sem. ont atteint une réponse ASAS40 par rapport à ceux sous placebo à la semaine 16 (Tableau 11). Les réponses étaient similaires, indépendamment des traitements concomitants.

Tableau 13. Résultats d'efficacité de l'étude COAST-X à la semaine 16, NRI^{a,b}

| | Taltz 80 mg 1x/4 sem.^c (N = 96) | Placebo (N = 105) | Différence par rapport au placebo ^b |
|--|---|------------------------------|---|
| Réponse ASAS20 ^d , n (%), NRI | 52 (54,2%) | 41 (39,0%) | 15,1 (1,5 ; 28,8)* |
| Réponse ASAS40 ^{d,e} , n (%), NRI | 34 (35,4%) | 20 (19,0%) | 16,4 (4,2 ; 28,5)** |
| ASDAS | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | -1,1 | -0,6 | -0,5 (-0,8 ; -0,3) *** |
| <i>Inclusion</i> | 3,8 | 3,8 | |
| Score BASDAI | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | -2,2 | -1,5 | -0,7 (-1,3 ; -0,1) * |
| <i>Inclusion</i> | 7,0 | 7,2 | |
| Score IRM SPARCC des sacro-iliaques ^f | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | -3,4 | -0,3 | -3,1 (-4,6 ; -1,6) *** |
| <i>Inclusion</i> | 5,1 | 6,3 | |
| ASDAS < 2,1, n (%) (Faible activité de la maladie), NRI ^g | 26 (27,7%) | 13 (12,4%) | 15,3 (4,3 ; 26,3) ** |
| SF-36 PCS | | | |
| Variation par rapport à l'inclusion | 8,1 | 5,2 | 2,9 (0,6 ; 5,1) * |
| <i>Inclusion</i> | 33,5 | 32,6 | |

^a Abréviations : N = nombre de patients dans la population en intention de traiter ; NRI = Non-Responder Imputation ou Imputation d'absence de réponse. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Score d'activité de la spondylarthrite ankylosante ; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath ; Variation par rapport à l'inclusion = modification de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 par rapport à la valeur à l'inclusion ; MRI SIJ SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint, Score IRM des articulations sacro-iliaques du Consortium canadien de recherche sur la spondyloarthrite.

^b Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

^c À la semaine 0, les patients ont reçu 80 mg ou 160 mg de Taltz.

^d Une réponse ASAS20 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans au moins 3 des 4 domaines (Évaluation globale du patient, douleurs rachidiennes, fonction et inflammation), et aucune aggravation $\geq 20\%$ et ≥ 1 unité (intervalle de 0 à 10) dans le domaine restant. Une réponse ASAS40 est définie comme une amélioration $\geq 40\%$ et une amélioration absolue par rapport à la valeur à l'inclusion ≥ 2 unités dans au moins 3 des 4 domaines, sans aucune aggravation dans le domaine restant.

^e Critère principal à la semaine 16.

^f Le nombre de patients en ITT avec des données IRM à l'inclusion et à la semaine 16 est le suivant : Taltz, n = 85 ; PBO, n = 90.

^g Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs. Les pourcentages sont fondés sur le nombre de patients dans la population en ITT ayant un score ASDAS $\geq 2,1$ à l'inclusion.

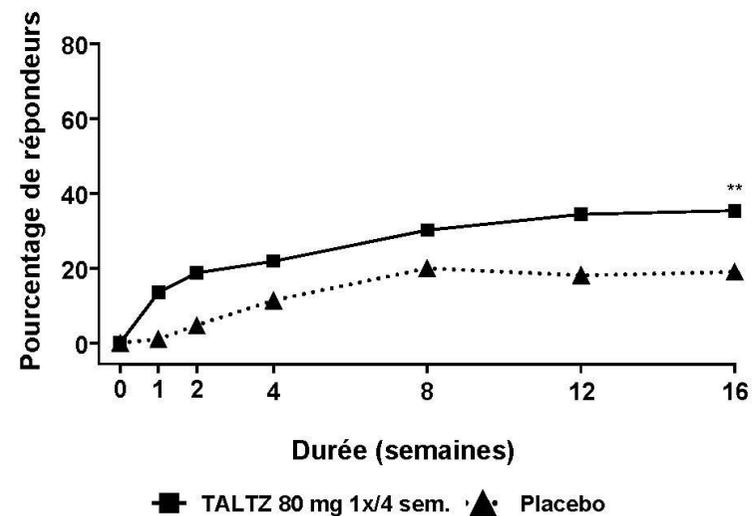
^h Les valeurs mentionnées correspondent à la différence en % (IC 95 %) pour les variables catégorielles, et la différence en LSM (IC 95 %) pour les variables continues.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ par rapport au placebo.

L'amélioration des principales composantes du critère de réponse ASAS40 (douleur rachidienne, BASFI, évaluation globale du patient, raideur) et d'autres mesures de l'activité de la maladie, s'est traduite par une amélioration clinique significative à la semaine 16.

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ASAS40 par visite est présenté sur la Figure 6.

Figure 7. Pourcentage de patients ayant atteint une réponse Réponse ASAS40 jusqu'à la semaine 16 dans l'étude COAST-X, NRI ^a



^a Les patients ayant des données manquantes ont été comptés comme non-répondeurs.

** $p < 0,01$ par rapport au placebo.

| | |
|--|--|
| <p><i>Immunisations</i></p> <p>Dans une étude chez des sujets sains, aucun problème de sécurité n'a été identifié avec les deux vaccins inactivés (tétanique et pneumococcique), reçus après deux administrations d'ixékizumab (160 mg suivie par une deuxième administration de 80 mg deux semaines plus tard). Cependant, les données concernant l'immunisation étaient insuffisantes pour conclure à une réponse immunitaire adéquate à ces vaccins après administration de Taltz.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Taltz dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> | <p>Dans l'étude COAST-X, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 52, d'après les critères d'évaluation présentés dans le Tableau 13.</p> <p><i>Résultats liés à la santé</i></p> <p>Des améliorations sur les douleurs rachidiennes <i>versus</i> placebo ont été montrées dès la semaine 1, et se sont maintenues jusqu'à la semaine 16 [Taltz <i>versus</i> placebo : COAST-X : -2,4 <i>versus</i> -1,5]. De plus, le nombre de patients en bon état de santé général (ASAS HI ≤ 5) aux semaines 16 et 52 était plus élevé sous Taltz que sous placebo.</p> <p><i>Immunisations</i></p> <p>Dans une étude chez des sujets sains, aucun problème de sécurité n'a été identifié avec les deux vaccins inactivés (tétanique et pneumococcique), reçus après deux administrations d'ixékizumab (160 mg suivie par une deuxième administration de 80 mg deux semaines plus tard). Cependant, les données concernant l'immunisation étaient insuffisantes pour conclure à une réponse immunitaire adéquate à ces vaccins après administration de Taltz.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Taltz dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique/de la spondyloarthrite axiale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p> |
| <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...]</p> <p><u>Rhumatisme psoriasique</u></p> <p>Les propriétés pharmacocinétiques de Taltz observées chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient similaires à celles observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques. La biodisponibilité de Taltz chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique était de 61 % à 84 % sur la base du modèle pharmacocinétique de la population. [...]</p> | <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...]</p> <p><u>Rhumatisme psoriasique Propriétés pharmacocinétiques pour toutes les indications</u></p> <p>Les propriétés pharmacocinétiques de Taltz observées chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient similaires à celles observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques. La biodisponibilité de Taltz chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique était de 61 % à 84 % sur la base du modèle pharmacocinétique de la population dans les indications de psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique. [...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Les patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) ont reçu de l'ixékizumab selon le schéma posologique pédiatrique recommandé pendant 12 semaines. Les patients d'un poids > 50 kg et de 25 à 50 kg avaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre \pm écart-type de $3,8 \pm 2,2 \mu\text{g/mL}$ et de $3,9 \pm 2,4 \mu\text{g/mL}$, respectivement, à la semaine 12.</p> |
| <p>6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation</p> <p>[...]</p> | <p>6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation</p> <p>[...]</p> <p><u>Seringue :</u> <u>Préparation de 40 mg d'ixékizumab pour les enfants ayant un poids corporel de 25 à 50 kg</u></p> <p>Les doses de 40 mg d'ixékizumab doivent être préparées et administrées par un professionnel de santé qualifié. Utilisez uniquement la seringue pré-remplie de Taltz 80 mg/1 mL solution injectable en seringue pré-remplie lors de la préparation des doses pédiatriques prescrites de 40 mg.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Extraire tout le contenu de la seringue préremplie dans un flacon stérile en verre transparent. NE PAS secouer ni agiter le flacon. 2. Utiliser une seringue jetable de 0,5 mL ou 1 mL et une aiguille stérile pour prélever la dose prescrite (0,5 mL pour 40 mg) à partir du flacon. 3. Changer l'aiguille et utiliser une aiguille stérile de 27 Gauge pour procéder à l'injection. Jeter le flacon contenant la quantité non utilisée d'ixékizumab. <p>La dose préparée d'ixékizumab doit être administrée dans les 4 heures suivant la perforation du flacon stérile à température ambiante.</p> |