

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

deucravacitinib

SOTYKTU 6 mg,

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Psoriasis en plaques
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le « **traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines).** »

Avis défavorable au remboursement dans le « **traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique et naïfs de médicament biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines)** », faute de données comparatives.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

En l'état actuel des données, compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe du deucravacitinib aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines), actuellement les traitements systémiques de 2^e ligne,
- de la comparaison non appropriée à l'aprémilast (antiphosphodiesterase-4), dont la place reste mal définie en l'absence de comparaison aux anti-TNF α et aux anti-interleukines,
- d'une tolérance de la classe des anti-JAK comportant des risques cardiovasculaires et carcinogènes nécessitant de nombreuses précautions d'emploi et contre-indications, qui ne peuvent être écartés pour le deucravacitinib compte tenu des données limitées en termes de tolérance,

SOTYKTU (deucravacitinib) est un traitement systémique de 3^e ligne à réserver aux adultes atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α , anti-interleukines).

SOTYKTU (deucravacitinib) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique chez les adultes atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère éligibles à un traitement systémique et naïfs de médicaments biologiques (anti-TNF α , anti-interleukines).

Service médical rendu (SMR)	<p>MODERE uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNFα et anti-interleukines).</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du deucravacitinib 6 mg, dans deux études de phase III (POETYK PSO-1 et 2), avec une quantité d'effet modérée, chez des adultes atteints psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique, par rapport : <ul style="list-style-type: none"> • au placebo sur plusieurs critères de jugement évalués à la semaine 16, dont les réponses sPGA 0/1 et PASI 75 (critères de jugement principaux) et les réponses PASI 100, sPGA 0 ou le DLQI 0/1 (critères de jugement secondaires hiérarchisés), • à l'aprémilast sur plusieurs critères de jugement, dont les réponses sPGA 0/1, PASI 75 et PASI 90 aux semaines 16 et 24 ; - un profil de tolérance du deucravacitinib dans les études cliniques marqué principalement par des infections (rhinopharyngite ou infection des voies aériennes supérieures majoritairement) ; <p>Mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faible pertinence clinique du critère de jugement principal PASI 75, désormais remplacé par des critères plus contraignants, tels que les réponses PASI 90 et PASI 100 ; - l'absence de données comparatives versus les médicaments biologiques (anti-TNF et anti-interleukines), alors que cette comparaison était possible ; - les incertitudes qui persistent sur le risque carcinogène cutané et le risque cardiovasculaire compte tenu des cas de tumeurs malignes (y compris des lymphomes et des cancers cutanés non mélanomateux), d'événements cardiovasculaires majeurs et d'événements thromboemboliques veineux, observés lors des études cliniques avec le deucravacitinib ; - l'absence de données de tolérance à long terme ; - les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK réévalués en 2022-2023 par le PRAC (<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>), imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et les incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 46 ans dans les études dans le psoriasis en plaques avec le deucravacitinib) ; <p>la Commission considère que SOTYKTU 6 mg (deucravacitinib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNFα et anti-interleukines).</p>

Population cible	Au maximum 77 350 patients.
Recommandations particulières	En raison du risque infectieux potentiel engendré par ces médicaments, la Commission rappelle que, conformément aux RCP, l'utilisation de vaccins vivants atténués pendant ou immédiatement avant un traitement par anti-JAK n'est pas recommandée. Avant de commencer un traitement par deucravacitinib, il est recommandé que les patients soient à jour de leurs vaccins, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Protocole des études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2	10
3.2.2 Résultats de l'étude POETYK-PSO-1	13
3.2.3 Résultats de l'étude POETYK-PSO-2	15
3.2.4 Qualité de vie	17
3.2.5 Etude POETYK-PSO-LTE	17
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	27
5.6 Autres recommandations de la Commission	28
6. Annexe	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	deucravacitinib (L04AA56) SOTYKTU 6 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– plaquette PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 302 692 9 9)– plaquette avec calendrier PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 302 693 0 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique. »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 24/03/2023 Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none">– Liste I– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie ou en médecine interne.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 6 mg par voie orale une fois par jour. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après 24 semaines, l'arrêt du traitement doit être envisagé. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Le deucravacitinib est un inhibiteur de janus kinase (anti-JAK). Il s'agit du 1 ^{er} médicament ayant une AMM dans le traitement du psoriasis en plaques.
Mécanisme d'action	Le deucravacitinib inhibe de manière sélective l'enzyme tyrosine kinase 2 (TYK2) qui appartient à la famille des JAK.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe, une demande de prise en charge dans l'indication de l'AMM est en cours dans plusieurs pays dont l'Allemagne, les Pays-Bas, la Belgique, l'Espagne et l'Italie. Pour les Etats-Unis, SOTYKTU (deucravacitinib) dispose d'une AMM avec un libellé superposable: « SOTYKTU (deucravacitinib) is indicated for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy ».
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none">– Calendrier d'évaluation<ul style="list-style-type: none">• Date d'examen : 8 novembre 2023.• Date d'adoption : 22 novembre 2023.– Contributions de parties prenantes : Oui (France Psoriasis)– Expertise externe : Oui

2. Environnement médical^{1,2}

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente et est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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

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

Épidémiologie

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 3,5 % de la population générale en France.

2.2 Prise en charge actuelle

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, acitrétine (rétinoïde), méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, et pour les formes les plus sévères, les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL17A/F, anti-IL12/IL23, anti-IL17, antirécepteur de l'IL17 et anti-IL23).

Depuis les dernières recommandations de la SFD publiées en 2019, de nouveaux traitements systémiques ont été commercialisés rendant difficile le choix thérapeutique en pratique quotidienne. En 2022, les résultats d'un consensus d'experts par méthode Delphi sur l'utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère ont été publiés³. Les résultats ont permis de confirmer que le méthotrexate restait le traitement de référence en 1^{ère} ligne des traitements

¹ Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

² Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016; <https://francepsoriasis.org/lamaladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

³ . Poizeau, S. Leducq, B. Guillot, M. Beylot-Barry, G. Chaby, M. Chastagner, F. Corgibet, L. Gouillon, D. Jullien, A. Acher, F. Amatore, J.M. Amici, H. Aubert, F. Aubin, N. Beneton, D. Bouilly, A.C. Bursztejn, C. Buzenet, M. Chamailard-Pujol, J. Charles, A.C. Cottencin-Charriere, M.B. Duval, A. Fauconneau, A.C. Fougerousse, C. Girard, C. Goujon, A. Khemis, Y. Le Ru, C. Lepelley-Dupont, E. Mahé, X. Marcellin, C. Nicolas, V. Pallure, J. Parier, C. Paul, N. Quiles, M.A. Richard, P.E. Stoebner, M. Tauber, A. Vermersch, M. Viguiet, A. Villani, O. Chosidow, L. Fardet, « Utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère : consensus d'experts par méthode DELPHI. » Annales de Dermatologie et de Vénérologie – FMC. <https://doi.org/10.1016/j.fander.2022.09.499>.

systémiques après échec des traitements topiques. En seconde ligne, les experts proposent de recourir préférentiellement aux anti IL23 (guselkumab et risankizumab) ou anti IL17 (ixekizumab ou sécukinumab). Les anti-TNF garderaient un intérêt chez les malades à risque cardiovasculaire.

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

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique.

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- les traitements systémiques non biologiques : méthotrexate (NOVATREX et génériques, Méthotrexate ACCORD, et BELLON), ciclosporine (NEORAL) l'acitrétine (SORIATANE) et un inhibiteur de PDE4 administré par voie orale, l'aprémilast (OTEZLA).
- les traitements systémiques biologiques :
 - un anti-TNF α administré par voie intraveineuse (IV) : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
 - quatre anti-TNF α administrés par voie sous-cutanée (SC) : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), etanercept (ENBREL et ses biosimilaires), infliximab (REMSIMA 120 mg) et certolizumab pegol (CIMZIA),
 - un anti IL-12/23 administré par voie IV et SC : ustekinumab (STELARA),
 - deux anti-IL-17 administrés par voie SC : ixekizumab (TALTZ) et sécukinumab (COSENTYX),
 - un anti-récepteur de l'IL-17 administré par voie SC : brodalumab (KYNTHEUM),
 - un anti-IL17A/17F administré par voie SC : bimekizumab (BIMZELX)
 - trois anti-IL-23 administrés par voie SC : guselkumab (TREMIFYA), rizankizumab (SKYRIZI) et tildrakizumab (ILUMETRI),

Le tableau 1 rappelle les conclusions de la Commission de la Transparence sur les médicaments biologiques ainsi que sur l'aprémilast en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Il convient de noter que SKILARENCE (diméthyle fumarate) disposant d'une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ne peut être considéré comme CCP dans la mesure où son SMR a été jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 17/07/2019).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)
Anti-TNFα				
REMICADE IV (infliximab) MSD France Et ses biosimilaires	Traitement du psoriasis en plaques (PP) modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2006 : Partage l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.
REMSIMA 120 mg (SC) (infliximab) Celltrion Healthcare France	Traitement du PP modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	11/07/2022 (réévaluation)	MODERE ⁴	ASMR V par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques
ENBREL (etanercept) Pfizer Et ses biosimilaires	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2005 : ASMR III dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.
HUMIRA (adalimumab) AbbVie Et ses biosimilaires	Traitement du PP, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.	05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2008 : ASMR V par rapport aux autres Anti-TNFα (Remicade et Enbrel).
CIMZIA (certolizumab pegol) UCB Pharma SA	Traitement du PP chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR V par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNFα et anti-interleukines).

Anti-interleukines

⁴ SMR modéré justifié notamment par l'absence de données cliniques évaluant l'infliximab SC dans cette indication, la démonstration de l'efficacité étant basée sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde).

STELARA (ustekinumab) Janssen-Cilag	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2009 : ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à Enbrel (etanercept).
COSENTYX (sécukinumab) Novartis Pharma SAS	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR IV par rapport à STELARA (ustekinumab).
TALTZ (ixekizumab) Lilly France	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR IV par rapport à TREMFYA (guselkumab).
KYNTHEUM (brodalumab) LEO Pharma	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR V par rapport à COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixekizumab).
TREMFYA (guselkumab) Janssen-Cilag	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab).
SKYRIZI (risankizumab) Abbvie	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab).
ILUMETRI (tildrakizumab) N.V. Organon	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	11/07/2022 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte.
BIMZELX (bimekizumab) UCB Pharma SA	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	15/03/2023 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR IV par rapport à COSENTYX (sécukinumab).

Inhibiteurs de la Phosphodiesterase type 4

OTEZLA (apremilast) Celgene	Traitement du PP, chronique, modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	MODERE	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
--	--	-----------------------------	--------	--

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de SOTYKTU (deucravacitinib) repose sur 2 études cliniques de phases III comparatives versus placebo et aprémilast, randomisées, en double aveugle, multicentriques, d'une durée 52 semaines (analyse principale à 16 semaines) et réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou la photothérapie :

- l'étude POETYK-PSO-1⁵,
- l'étude POETYK-PSO-2⁶,

On dispose également des résultats intermédiaires d'une étude clinique d'extension en cours POETYK-PSO-LTE (NCT04036435), des études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2, non comparative, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du deucravacitinib chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une analyse complémentaire combinée de tolérance des 3 études (études POETYK-PSO-1, POETYK-PSO-2 et POETYK-PSO-LTE).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Protocole des études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2

Objectif et schémas des études

Il s'agit d'études de phase III comparatives, randomisées, en double aveugle, multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du deucravacitinib par rapport à un placebo et à l'aprémilast en termes de réponse PGA 0/1 et de réponse PASI75 chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou la photothérapie.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle de l'étude a été de 52 semaines, avec une évaluation des critères de jugements principaux à la semaine 16.

⁵ Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaçi D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. juill 2022;S0190962222022563

⁶ Strober B., et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 POETYK PSO-2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2022)

Dans les deux études, les patients recevant le placebo ont tous été mis sous deucravacitinib à la semaine 16 et ont poursuivi ce traitement jusqu'à la semaine 52.

Les patients randomisés dans le groupe aprémilast qui n'ont pas obtenu de réponse PASI 50 (POETYK PSO-1) ou PASI 75 (POETYK PSO-2) à la semaine 24 ont tous été mis sous deucravacitinib et ont poursuivi ce traitement jusqu'à la semaine 52.

Dans l'étude POETYK PSO-1 (voir en annexe le schéma de l'étude), les patients randomisés dans le groupe traité par deucravacitinib ont poursuivi le traitement jusqu'à la semaine 52.

Dans l'étude POETYK PSO-2 (voir en annexe le schéma de l'étude), les patients traités par deucravacitinib qui ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 24 ont été à nouveau randomisés selon un ratio de 1:1 pour poursuivre le traitement par deucravacitinib (entretien) ou sous placebo (arrêt).

L'étude POETYK-PSO-1 a débuté le 07/08/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 15/10/2020.

L'étude POETYK-PSO-2 a débuté le 26/07/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 22/12/2020.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- adultes âgés de 18 ans ou plus,
- diagnostic de psoriasis en plaques stable⁷ depuis 6 mois ou plus,
- patients éligibles à un traitement par photothérapie ou à un traitement systémique selon l'avis de l'investigateur,
- atteinte de la surface corporelle (*Body Surface Area* – BSA) supérieure ou égale à 10 %,
- score PASI⁸ ≥ 12 et un score sPGA⁹ ≥ 3 évalué par le médecin.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1 :1) pour recevoir :

- **Groupe deucravacitinib** : deucravacitinib 6 mg en comprimé une fois par jour, administré le matin,
- **Groupe aprémilast¹⁰** : aprémilast 30 mg en comprimé deux fois par jour, administré le matin et le soir,
- **Groupe placebo** : placebo en comprimé deux fois par jour

⁷ Un psoriasis en plaques stable est défini par l'absence de changements morphologiques ou de poussées significatives selon l'avis de l'investigateur.

⁸ **PASI (« Psoriasis Area and Severity Index »)** : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). Le PASI 75 et le PASI 90, correspond à une diminution d'au moins 75 % et 90 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion et le PASI 100 à une réduction complète des symptômes.

⁹ **sPGA (« Static Physician's Global Assessment »)** : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un sPGA :

- blanchi (sPGA 0) : absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles

- presque blanchi (sPGA 1) : plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5 % des lésions ou une surélévation minime par rapport au niveau de la peau normale.

¹⁰ A noter que pour l'aprémilast, un schéma d'initiation du traitement à dose progressive sur 5 jours devait être appliqué jusqu'à une dose d'entretien de 30 mg, deux fois par jour.

Afin de maintenir l'aveugle entre les trois groupes, des comprimés de placebo, de deucravacitinib et d'aprémilast (schéma d'instauration et dose de suivi) ont été administrés aux patients.

L'usage de traitements topiques ou de shampoings à la discrétion de l'investigateur était possible au cours de l'étude, à partir de la semaine 24 et au besoin jusqu'à la semaine 52, pour les patients présentant un sPGA ≥ 3 ou une atteinte du cuir chevelu modérée à sévère évaluée par l'investigateur.

La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Etats-Unis, Japon, Chine, reste du monde), les antécédents de traitements de traitements biologiques pour le psoriasis ou d'autres pathologies inflammatoires (oui ou non) et selon le poids (≥ 90 kg, < 90 kg).

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux dans les deux études étaient :

- la réponse sPGA 0/1 à la semaine 16, évaluée par l'investigateur, et définie comme le pourcentage de patients avec une disparition complète (sPGA 0) ou presque complète (sPGA 1) des lésions du psoriasis comparativement au placebo,
- la réponse PASI 75 à la semaine 16, évaluée par l'investigateur, et définie comme une amélioration d'au moins 75 % du score PASI depuis l'inclusion comparativement au placebo.

Pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés, des comparaisons versus placebo et versus aprémilast ont été effectuées en parallèle, avec un risque α bilatéral de 0,025.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

- versus placebo :
 1. la réponse PASI 90 à la semaine 16,
 2. la réponse s-PGA 0/1 à la semaine 16 parmi les patients avec un score s-PGA ≥ 3 (atteinte modérée ou sévère) à l'inclusion,
 3. la réponse sPGA 0 à la semaine 16,
 4. la réponse PASI 100 à la semaine 16,
 5. le score PSSD¹¹ (*Psoriasis Symptom and Sign Diary*),
 6. la réponse DLQI 0/1 (*Dermatology Life Quality Index*¹²) à la semaine 16,
 7. la réponse PGA-F 0/1¹³ (*Physician's Global Assessment-Fingernails*) parmi les patients avec un PGA-F ≥ 3 (atteinte modérée ou sévère) à l'inclusion.
- versus aprémilast :
 1. la réponse sPGA 0/1 à la semaine 16 ;
 2. la réponse PASI 75 à la semaine 16 ;

¹¹ **Score PSSD (Psoriasis Symptom and Sign Diary)** : Echelle d'auto-évaluation de la sévérité des signes et des symptômes du psoriasis par le patient, comprenant des questions relatives à 11 items liés aux symptômes (démangeaisons, douleurs, piqûres, brûlures et dureté de la peau) et aux signes visibles par le patient (sécheresse cutanée, craquellement, desquamation, perte de peau, rougeurs et saignements). Chaque item est coté de 0 à 10. Un score par dimension (symptômes et signes) allant de 0 à 100 est ensuite dérivé des deux questionnaires. Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère.

¹² **DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : questionnaire validé permettant d'évaluer le retentissement des maladies dermatologiques sur la qualité de vie des patients durant la semaine précédente. Il évalue le ressenti et les symptômes liés à la peau, les activités quotidiennes, le rapport au travail ou à l'école, les loisirs, les relations sociales et familiales et les traitements (10 items au total, avec une attribution d'un score de 0 (aucun impact) à 3 (impact très important). Le score global correspondant à la somme des scores individuels s'étend de 0 à 30, un score élevé (≥ 10) traduisant un retentissement important de la maladie dermatologique sur la qualité de vie. Une différence ≥ 4 points est considérée comme cliniquement pertinente.

¹³ **PGA-F (« Physician's Global Assessment-Fingernails »)** : score pour évaluer la gravité du psoriasis des ongles selon l'investigateur allant de 0 à 5 (clair à sévère).

3. la réponse PASI 90 à la semaine 16 ;
4. la réponse sPGA 0/1 à la semaine 24 ;
5. la réponse PASI 75 à la semaine 24 ;
6. la réponse PASI 90 à la semaine 24 ;
7. la variation du score PSSD-symptôme à la semaine 16 par rapport à l'inclusion ;
8. la réponse ss-PGA 0/1 à la semaine 16 ;
9. la réponse sPGA 0/1 à la semaine 52 et à la semaine 24 ;
10. la réponse PASI 75 à la semaine 52 et à la semaine 24 ;
11. la réponse PASI 90 à la semaine 52 et à la semaine 24 ;
12. la réponse sPGA 0 à la semaine 16 ;
13. Score PSSD-symptôme 0 à la semaine 16.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT).

3.2.2 Résultats de l'étude POETYK-PSO-1

Population de l'étude

Un total de 666 patients a été randomisé, dont 332 patients dans le groupe deucravacitinib, 168 patients dans le groupe aprémilast et 166 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

Les caractéristiques du psoriasis à l'inclusion étaient :

- un score sPGA modéré pour 78,7 % des patients et sévère pour 21,2 % des patients,
- un score PASI moyen de 21,40,
- une surface corporelle atteinte moyenne de 26,3 %

Concernant les antécédents de traitement, 62,8 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique ou non biologique) et 35,9 % une photothérapie.

Résultats sur les critères de jugement principaux (ITT)

Le deucravacitinib a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse sPGA 0/1** : 53,6 % dans le groupe deucravacitinib vs 7,2 % dans le groupe placebo, soit une différence de 46,7 % entre les deux groupes (IC_{95%} = [40,2 ; 53,2] ; p < 0,0001),
- **sur la réponse PASI 75** : 58,4 % dans le groupe deucravacitinib vs 12,7 % dans le groupe placebo, soit une différence de 46,1 % entre les deux groupes (IC_{95%} = [38,9 ; 53,2] ; p < 0,0001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (ITT)

Le deucravacitinib a été supérieur (voir Tableau 2) :

- au placebo sur 6 des 7 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16,
- à l'aprémilast sur 12 des 13 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 ou 24.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude POETYK-PSO-1

Critère de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus placebo			Critères de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus aprémilast		
	deucravacitinib (N = 332)	placebo (N = 166)		deucravacitinib (N = 332)	aprémilast (N=168)
Critère n°1 : réponse PASI 90 à S16			Critère n°1 : réponse sPGA 0/1 à S16		
n, % répondeurs	118 (35,5)	7 (4,2)	n, % répondeurs	178 (53,6)	54 (32,1)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	31,6 [25,8 ; 37,5] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	21,4 [12,7 ; 30,1] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : réponse ss-PGA 0/1 à S16			Critère n°2 : réponse PASI 75 à S16		
n/m, % répondeurs	147/209 (70,3)	21/121 (17,4)	n, % répondeurs	194 (58,4)	59 (35,1)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	52,8 [43,7 ; 62,0] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	23,3 [14,1 ; 31,8] ; p < 0,0001	
Critère n°3 : réponse sPGA 0 à S16			Critère n°3 : réponse PASI 90 à S16		
n, % répondeurs	58 (17,5)	1 (0,6)	n, % répondeurs	118 (35,5)	33 (19,6)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	17,1 [12,8 ; 21,3] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	15,8 [8,2 ; 23,5] ; p = 0,0002	
Critère n°4 : réponse PASI 100 à S16			Critère n°4 : réponse sPGA 0/1 à S24		
n, % répondeurs	47 (14,2)	1 (0,6)	n, % répondeurs	195 (58,7)	52 (31,0)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	13,7 [9,8 ; 17,6] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	27,5 [18,8 ; 36,2] ; p < 0,0001	
Critère n°5 : score PSSD-symptôme 0 à S16			Critère n°5 : réponse PASI 75 à S24		
n, % répondeurs	24 (7,9)	1 (0,7)	n, % répondeurs	230 (69,3)	64 (38,1)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	7,4 [4,1 ; 10,7] ; p = 0,0013		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	31,0 [22,2 ; 39,8] ; p < 0,0001	
Critère n°6 : réponse DLQI 0/1 à S16			Critère n°6 : réponse PASI 90 à S24		
n, % répondeurs	132 (41,0)	17 (10,6)	n, % répondeurs	140 (42,2)	37 (22,0)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	30,5 [23,4 ; 37,6] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	20,0 [11,9 ; 28,2] ; p < 0,0001	
Critère n°7 : réponse PGA-F 0/1 à S16			Critère n°7 : score PSSD-symptôme à S16		
n, % répondeurs	9 (20,9)	3 (8,8)	Variation depuis l'inclusion	-26,7	-17,8
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	14,3 [-2,6 ; 31,1] ; p = 0,1049 (NS*)		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	-8,8 [-12,8 ; -4,9] ; p < 0,0001	
			Critère n°8 : réponse ss-PGA 0/1 à S16		
			n, % répondeurs	147 (70,3)	43 (39,1)
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	29,6 [18,7 ; 40,6] ; p < 0,0001	
			Critère n°9 : réponse sPGA 0/1 à S52 et S24		
			n, % répondeurs	151 (45,5)	37 (22,2)

Critère de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus placebo	deucravacitinib (N = 332)	placebo (N = 166)	Critères de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus aprémilast	
			deucravacitinib (N = 332)	aprémilast (N=168)
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	
			23,0 [14,9 ; 31,1] ; p < 0,0001	
			Critère n°10 : réponse PASI 75 à S52 et S24	
			n, % répondeurs	187 (56,3) 51 (30,5)
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	
			25,5 [16,9 ; 34,0] ; p < 0,0001	
			Critère n°11 : réponse PASI 90 à S52 et S24	
			n, % répondeurs	103 (31,0) 26 (15,6)
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	
			15,2 [8,0 ; 22,4] ; p = 0,0002	
			Critère n°12 : réponse sPGA 0 à S16	
			n, % répondeurs	58 (17,5) 8 (4,8)
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	
			12,9 [7,7 ; 18,0] ; p < 0,0001	
			Critère n°13 : score PSSD-symptôme 0 à S16	
			n/m, % répondeurs	24/305 (7,9) 7/158 (4,4)
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	
			3,3 [-1,0 ; 7,7] ; p = 0,1702 (NS*)	

*NS = non significatif

Résultats à la semaine 52

Parmi les patients randomisés dans le groupe deucravacitinib au début de l'étude et répondeurs PASI 75 à la semaine 24, 81,3 % (187/230) et 77,4 % (151/195) ont maintenu respectivement une réponse PASI 75 et sPGA 0 ou 1, à la semaine 52.

3.2.3 Résultats de l'étude POETYK-PSO-2

Population de l'étude

Un total de 1020 patients a été randomisé, dont 511 patients dans le groupe deucravacitinib, 254 patients dans le groupe aprémilast et 255 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

Les caractéristiques du psoriasis à l'inclusion étaient :

- un score sPGA modéré pour 80,5 % des patients et sévère pour 19,5 % des patients,
- un score PASI moyen de 21,04,
- une surface corporelle atteinte moyenne de 26,5 %

Concernant les antécédents de traitement, 54,2 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur (biologique ou non biologique) et 42,6% une photothérapie.

Résultats sur les critères de jugement principaux (ITT)

Le deucravacitinib a été supérieur au placebo à la semaine 16 :

- **sur la réponse sPGA 0/1** : 49,5 % dans le groupe deucravacitinib vs 8,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 40,9 % entre les deux groupes (IC_{95%} = [35,4 ; 46,4] ; p < 0,0001),
- **sur la réponse PASI 75** : 53,0 % dans le groupe deucravacitinib vs 9,4 % dans le groupe placebo, soit une différence de 43,7 % entre les deux groupes (IC_{95%} = [38,0 ; 49,3] ; p < 0,0001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (ITT)

Le deucravacitinib a été supérieur (voir Tableau 3) :

- au placebo sur 7 des 8 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 ou 24,
- à l'aprémilast sur 9 des 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 ou 24.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude POETYK-PSO-2

Critère de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus placebo	deucravacitinib (N = 511)	placebo (N = 255)	Critères de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus apremilast	deucravacitinib (N = 511)	apremilast (N=254)
Critère n°1 : réponse PASI 90 à S16			Critère n°1 : réponse sPGA 0/1 à S16		
n, % répondeurs	138 (27,0)	7 (2,7)	n, % répondeurs	253 (49,5)	86 (33,9)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	24,3 [19,9 ; 28,7] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	15,8 [8,8 ; 22,9] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : réponse ss-PGA 0/1 à S16			Critère n°2 : réponse PASI 75 à S16		
n/m, % répondeurs	182/305 (59,7)	30/173 (17,3)	n, % répondeurs	271 (53,0)	101 (39,8)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	42,3 [34,3 ; 50,3] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	13,4 [6,2 ; 20,7] ; p = 0,0004	
Critère n°3 : réponse sPGA 0 à S16			Critère n°3 : réponse PASI 90 à S16		
n, % répondeurs	80 (15,7)	3 (1,2)	n, % répondeurs	138 (27,0)	46 (18,1)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	14,5 [11,0 ; 17,9] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	9,0 [3,1 ; 14,9] ; p = 0,0046	
Critère n°4 : réponse PASI 100 à S16			Critère n°4 : réponse sPGA 0/1 à S24		
n, % répondeurs	52 (10,2)	3 (1,2)	n/m, % répondeurs	251/504 (49,8)	75/254 (29,5)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	9,0 [6,0 ; 11,9] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	20,4 [13,5 ; 27,4] ; p < 0,0001	
Critère n°5 : score PSSD-symptôme 0 à S16			Critère n°5 : réponse PASI 75 à S24		
n, % répondeurs	35 (7,5)	3 (1,3)	n/m, % répondeurs	296/504 (58,7)	96/254 (37,8)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	6,2 [3,4 ; 8,9] ; p = 0,0005		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	21,1 [13,9 ; 28,3] ; p < 0,0001	
Critère n°6 : réponse DLQI 0/1 à S16			Critère n°6 : réponse PASI 90 à S24		

Critère de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus placebo	deucravacitinib (N = 511) placebo (N = 255)		Critères de jugement hiérarchisés pour les comparaisons versus aprémilast	deucravacitinib (N = 511) aprémilast (N=254)	
	n/m, % répondeurs	186/495 (37,6)		24/246 (9,8)	n/m, % répondeurs
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	27,9 [22,2 ; 33,7] ; p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	13,0 [6,9 ; 19,2] ; p = 0,0001	
Critère n°7 : temps de rechute jusqu'à S52 pour les répondeurs PASI75 à S24			Critère n°7 : score PSSD-symptôme à S16		
Médiane en j	NA		Variation moyenne depuis l'inclusion	-28,3	
p	p < 0,0001		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	-7,2 [-10,5 ; -3,9] ; p < 0,0001	
Critère n°8 : réponse PGA-F 0/1 à S16			Critère n°8 : réponse ss-PGA 0/1 à S16		
n/m, % répondeurs	14/69 (20,3)		n/m, % répondeurs	182/305 (59,7)	
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	15,2 [0,7 ; 29,7] ; p = 0,0621 (NS*)		Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	23,5 [14,3 ; 32,6] ; p < 0,0001	
			Critère n°9 : réponse sPGA 0 à S16		
			n, % répondeurs	80 (15,7)	
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	9,4 [5,1 ; 13,7] ; p = 0,0002	
			Critère n°10 : Score PSSD-symptôme 0 à S16		
			n, % répondeurs	35 (7,5)	
			Différence vs apremilast [IC _{95%}] ; p	3,3 [-0,3 ; 6,9] ; p = 0,0928 (NS*)	

*NS = non significatif

3.2.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2 dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire DLQI. Les résultats ont été décrits ci-dessus dans les tableaux des critères de jugement secondaires hiérarchisés des 2 études, montrant une supériorité du deucravacitinib par rapport au placebo à la semaine 16 (p < 0,0001). Le deucravacitinib n'a pas été comparé à l'apremilast sur ce critère de jugement.

3.2.5 Etude POETYK-PSO-LTE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 240 semaines des études phase III POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité (objectif

secondaire) du deucravacitinib à long terme chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant participé aux études de phase III POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2.

A ce jour, on dispose uniquement des résultats d'une analyse intermédiaire à 60 semaines.

L'étude a débuté le 12/08/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 15/07/2021. La date prévue de l'analyse finale est le 26/07/2026.

Le critère de jugement principal était un critère de tolérance (évaluation des événements indésirables et événements indésirables graves), dont les résultats sont présentés en partie 3.3.

Les critères de jugement secondaires (exploratoire) étaient la réponse sPGA 0 ou 1 et la réponse PASI 75.

Données exploratoires à plus long terme (semaine 60 de POETYK-PSO-LTE, soit 2 ans après l'inclusion des patients dans les études POETYK-PSO-1 ou POETYK-PSO-2)

Les résultats sont présentés dans la population totale (1221 patients) et pour les 3 groupes de traitement identifiés sur la base du dernier traitement reçu par le patient dans les études de phase III POETYK-PSO-1 ou POETYK-PSO-2 avant d'être inclus dans cette phase d'extension :

- groupe deucravacitinib/deucravacitinib (n = 944 patients ; ayant reçu du deucravacitinib comme dernier traitement dans l'étude de phase III et qui sont restés sous deucravacitinib dans l'étude d'extension) ;
- groupe placebo/deucravacitinib (n = 197 patients ; ayant reçu un placebo comme dernier traitement dans l'étude de phase III et qui sont passés sous deucravacitinib dans l'étude d'extension) ;
- groupe aprémilast/deucravacitinib (n = 80 patients ; ayant reçu de l'aprémilast comme dernier traitement dans l'étude de phase III et qui sont passés sous deucravacitinib dans l'étude d'extension).

A titre indicatif, à la semaine 60 (soit 2 ans après l'inclusion dans l'étude POETYK-PSO-1 ou POETYK-PSO-2), le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 et PASI 75 ont été dans les différents groupes de :

- groupe deucravacitinib/deucravacitinib :
 - répondeurs sPGA 0/1 : 55,1 % vs 56,0 % à la semaine 0 de l'étude d'extension
 - répondeurs PASI 75 : 73,6 % vs 70,8 % ;
- groupe placebo/deucravacitinib :
 - répondeurs sPGA 0/1 : 61,5 % vs 25,4 %
 - répondeurs PASI 75 : 80,8 % vs 34,5 % ;
- groupe aprémilast/deucravacitinib :
 - répondeurs sPGA 0/1 : 75,0 % vs 53,8 %
 - répondeurs PASI 75 : 81,3 % vs 73,8 %.

3.3 Profil de tolérance

Etudes cliniques

→ Etudes POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2

Dans l'étude POETYK-PSO-1, l'exposition au traitement a été de 419 patients-années (PA) pour le deucravacitinib, 46,9 PA pour le placebo et de 115,8 PA pour l'aprémilast.

Dans l'étude POETYK-PSO-2, l'exposition au traitement a été de 549,9 PA pour le deucravacitinib, 194,0 pour le placebo et 105,3 pour l'aprémilast.

Au cours des 16 premières semaines de traitement (période en double aveugle), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de :

- 53,0 %, 55,4 % et 42,4 % respectivement dans les groupes deucravacitinib, aprémilast et placebo dans l'étude POETYK-PSO-1,
- 57,5 %, 59,1 % et 54,3 % respectivement dans les groupes deucravacitinib, aprémilast et placebo dans l'étude POETYK-PSO-2,

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez :

- 19,6 % (65/332), 21,4 % (36/168) et 12,1 % (20/165) respectivement dans les groupes deucravacitinib, aprémilast et placebo dans l'étude POETYK-PSO-1,
- 19,4 % (99/510), 28,7 % (73/254) et 17,7 % (45/254) respectivement dans les groupes deucravacitinib, aprémilast et placebo dans l'étude POETYK-PSO-2

Les EI les plus fréquemment (≥ 5 %) signalées chez les patients sous deucravacitinib dans les 2 études étaient des rhinopharyngites (6,3 % et 10,8 % dans les études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2) et des infections des voies respiratoires supérieures (6,3 % et 4,9 % dans les études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2).

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de :

- 2,1 % (7/332), 2,4 % (4/168) et 5,5 % (9/165) respectivement dans les groupes deucravacitinib, aprémilast et placebo dans l'étude POETYK-PSO-1,
- 1,6 % (8/510), 0,4 % (1/254) et 1,2 % (3/254) respectivement dans les groupes deucravacitinib, aprémilast et placebo dans l'étude POETYK-PSO-2,

Dans l'étude POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2, pour les patients ayant reçu du deucravacitinib ou de l'aprémilast pendant 52 semaines :

- les EI les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés à la semaine 16, à savoir, pour les patients ayant reçu deucravacitinib des rhinopharyngites (18,1 % et 16,0 % respectivement dans les études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2) et des infections des voies respiratoires supérieures (9,4 % et 8,9 %) et pour les patients ayant reçu de l'aprémilast des rhinopharyngites également (15,5 % et 11,0 %) et des diarrhées (11,3 % et 13,8 %) ;
- le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 2,6 % (14/531) et de 3,6 % (6/168) dans l'étude POETYK-PSO-1 et de 2,9 % (24/833) et 1,2 % (3/254) dans l'étude POETYK-PSO-2, respectivement dans les groupes deucravacitinib et aprémilast.

→ Etude POETYK-PSO-LTE

Le profil de tolérance du deucravacitinib a été évalué à plus long terme dans l'étude d'extension (POETYK-PSO-LTE) avec une durée d'exposition moyenne de 358 jours dans l'étude.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 57,9 % durant l'étude dont 6,8 % un EIG.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 0,9 % des patients.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été un SARS-COV-2 (9,2 %) et une rhinopharyngite (4,4 %).

Au total, le profil de tolérance dans cette étude d'extension a été cohérent avec celui des études principales (jusqu'à la semaine 52).

→ Analyse combinée de tolérance fournie à l'EMA

Il s'agit d'une analyse combinée regroupant l'ensemble des données de tolérance des patients ayant reçu au moins une dose de deucravacitinib au cours des 3 études POETYK-PSO-1, POETYK-PSO-2, POETYK-PSO-LTE (soit 1519 patients) avec un gel de base de l'étude POETYK-PSO-LTE au 15 juin 2022 (soit jusqu'à 4 ans après le début des études initiales). Des cas d'événements indésirables d'intérêt particulier ont été observés, parmi lesquels :

- 58 infections (3,8 %), principalement virales ;
- 29 cas de cancer (1,9 %) dont 14 cancers cutanés non mélanomateux (CCNM) ;
- 11 cas (0,7 %) d'événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) ;
- 3 événements (0,2 %) thromboemboliques, dont 2 thromboses veineuses profondes et une embolie pulmonaire.

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies aériennes supérieures (18,9 %), le plus souvent une rhinopharyngite.

PGR

Le résumé des risques du PGR de SOTYKTU (deucravacitinib) (version 1.3, 24/03/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Infections graves Tumeurs malignes Evénements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) Evénements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
Informations manquantes	Données de tolérance au long cours Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

SOTYKTU (deucravacitinib) est présenté sous forme de comprimé à prise orale journalière. C'est le premier anti-JAK disposant d'une AMM dans le psoriasis en plaques.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT05124080	Etude interventionnelle de phase I, ouverte, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deucravacitinib pour le traitement du psoriasis des ongles.	Avril 2024
NCT05570955	Etude interventionnelle de phase IV, randomisée, en simple aveugle, afin d'évaluer l'observance au traitement par deucravacitinib chez les patients adultes présentant un psoriasis en plaque modéré à sévère.	Décembre 2023
NCT05478499	Etude interventionnelle de phase IIIb/IV, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deucravacitinib chez les patients présentant un psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère.	Janvier 2024

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT04772079	Etude interventionnelle de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de deucravacitinib chez les patients adolescents présentant un psoriasis en plaque modéré à sévère.	Avril 2024

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la pelade (phase II ; septembre 2024), la maladie de Crohn (phase II ; juin 2027), la rectocolite hémorragique (phase II ; mai 2023), le Lupus érythémateux (phase II et III ; au plus tôt en mars 2025) et le rhumatisme psoriasique (phase III ; décembre 2023).

4. Discussion

SOTYKTU (deucravacitinib), en comprimé dosé à 6 mg, administré une fois par jour, a été supérieur au placebo et à l'aprémilast dans 2 études de phase III (POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2), randomisées, en double aveugle, chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui étaient éligibles à un traitement systémique ou à une photothérapie, notamment sur les critères de jugement principaux qui étaient le pourcentage de patients ayant amélioré d'au moins 75 % leur score PASI depuis l'inclusion (PASI 75) et le pourcentage de répondeurs aux scores sPGA « blanchi » ou quasi « blanchi » (0 ou 1) à la semaine 16.

Les pourcentages de patients répondeurs PASI 75 et sPGA 0/1 à la semaine 16 dans les groupes de traitement ont été comparables entre les deux études avec des différences versus placebo de 46,1 % et 46,7 % dans l'étude POETYK-PSO-1 et de 43,7 % et 40,9 % dans l'étude POETYK-PSO-2.

Concernant les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- dans l'étude POETYK-PSO-1 :
 - la supériorité du deucravacitinib par rapport au placebo a été démontrée sur 6 des 7 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 16 selon l'ordre de la séquence prédéfinie, notamment la réponse PASI 100, la réponse sPGA = 0 (psoriasis « blanchi ») et

l'amélioration de la qualité de vie appréciée par le patient en termes de pourcentage de répondeurs DLQI 0 ou 1 (correspondant à l'absence d'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient) ;

- la supériorité du deucravacitinib par rapport à l'aprémilast a été démontrée sur 12 des 13 critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre de la séquence prédéfinie, notamment la réponse PASI 90 aux semaines 16 et 24, la réponse sPGA 0 ou 1 à la semaine 24 et la réponse sPGA = 0 à la semaine 16 ;
- dans l'étude POETYK-PSO-2 :
 - la supériorité du deucravacitinib par rapport au placebo a été démontrée sur 7 des 8 critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre de la séquence prédéfinie, notamment les réponses PASI 90, PASI 100, sPGA = 0, sPGA 0 ou 1 et DLQI 0 ou 1 ;
 - la supériorité du deucravacitinib par rapport à l'aprémilast a été démontrée sur 9 des 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre de la séquence prédéfinie, notamment la réponse PASI 90 aux semaines 16 et 24, la réponse sPGA 0 ou 1 à la semaine 24 et la réponse sPGA = 0 à la semaine 16 ;

Concernant les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans les 2 études, le score PASI global médian était de 18,7 et l'atteinte de la surface corporelle médiane était de 20 %. Le score sPGA à l'inclusion était de 3 (modéré) chez 79,8 % des patients et de 4 (sévère) chez 20,2 % des patients. Le score de l'indice médian de la qualité de vie spécifique aux maladies dermatologiques (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) était de 11 (score de 0 à 30). Il convient de noter qu'une majorité de patients dans les deux études (62,8 % et 54,2 %) étaient naïfs de tout traitement systémique.

Dans la mesure où la place de l'aprémilast reste mal définie en l'absence de comparaison directe aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines) et des résultats observés très inférieurs à ceux des médicaments biologiques, le choix de l'aprémilast comme comparateur n'est pas approprié.

On dispose de données à plus long terme, à la semaine 52, dans l'étude POETYK-PSO-1, qui suggèrent un maintien voir une légère diminution de l'effet du deucravacitinib et de l'aprémilast par rapport à celui observé à la semaine 16 en termes de réponse PASI 75 (56,3 % vs 30,5 %) et sPGA 0/1 (45,5 % vs 22,2 %).

Dans l'étude POETYK-PSO-2, afin d'évaluer le maintien et la durabilité de la réponse, les patients initialement randomisés dans le groupe deucravacitinib et ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 24 ont été à nouveau randomisés soit pour poursuivre le traitement par deucravacitinib soit pour recevoir le placebo. Pour les répondeurs à la semaine 24 qui ont été à nouveau randomisés dans le groupe placebo, le délai médian avant une perte de réponse PASI 75 était d'environ 12 semaines.

Les patients ayant participé aux études de phase III POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2 ont été inclus dans une étude d'extension (étude POETYK-PSO-LTE, toujours en cours), non comparative, de 240 semaines, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité (objectif secondaire) du deucravacitinib à long terme. Pendant l'étude d'extension, tous les patients ont été traités par deucravacitinib. Les résultats de l'analyse intermédiaire à la semaine 60 (soit jusqu'à 3 ans après le début des études initiales) suggèrent un maintien des réponses chez les patients qui ont reçu du deucravacitinib comme dernier traitement dans l'étude initiale, et une amélioration de ces réponses chez les patients qui ont reçu du placebo ou de l'aprémilast comme dernier traitement dans l'étude initiale.

La qualité de vie chez les patients des études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2 a été appréciée à l'aide de l'échelle DLQI évaluant spécifiquement la qualité de vie au cours des maladies dermatologiques. Des améliorations significatives de la qualité de vie ont été observées chez les patients traités par deucravacitinib par rapport au placebo à la semaine 16. La qualité de vie n'a pas été évaluée comparativement à l'aprémilast.

Le profil de tolérance de SOTYKTU (deucravacitinib) est principalement caractérisé par infections des voies aériennes supérieures (18,9 %), le plus souvent une rhinopharyngite. Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 60 de l'étude POETYK-PSO-LTE, soit 2 ans après l'inclusion des patients dans les études POETYK-PSO-1 ou POETYK-PSO-2. Les résultats finaux de l'étude POETYK-PSO-LTE avec presque 5 ans de recul sont prévus pour fin 2026.

Le deucravacitinib inhibe de manière sélective l'enzyme TYK2 qui appartient à la famille des JAK. Sa sélectivité TYK2 le distingue des autres médicaments anti-JAK, qui inhibent préférentiellement les protéines JAK 1, 2 ou 3. Toutefois, bien que le deucravacitinib soit un inhibiteur de TYK2 et qu'aucune relation claire avec le deucravacitinib ne puisse être actuellement établie, les risques de tumeurs malignes, de cancers cutanés non-mélanomes (CCNM), d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) et d'autres EI cardiovasculaires et thromboemboliques, ne peuvent être totalement écartés uniquement sur la base des données disponibles des études de phase III.

Il est à noter que sur l'ensemble des données de tolérance des patients ayant reçu au moins une dose de deucravacitinib au cours des 3 études POETYK-PSO-1, POETYK-PSO-2, POETYK-PSO-LTE (soit 1519 patients), des cas de cancer (n = 29) dont des CCNM (n = 14), des EICM (n = 11) et des événements thromboemboliques (n = 3) ont été observés.

Dans l'état actuel des données, les risques de tumeurs malignes, d'infections graves, d'EICM et d'événements thromboemboliques veineux sont considérés dans le PGR comme des risques importants potentiels et le renforcement des mises en gardes, des contre-indications et précautions d'emploi du RCP (notamment chez les patients de plus de 65 ans, les patients à risque cardio-vasculaire ou de tumeurs malignes), consécutif à la réévaluation de classe des anti-JAK effectuée par le PRAC (suivi de la décision européenne du 10/03/2023), n'a pas été appliqué au RCP de SOTYKTU (deucravacitinib).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de SOTYKTU (deucravacitinib) sur la morbidité et sur la qualité de vie par rapport à l'aprémilast.

On ne dispose pas de données permettant d'évaluer son impact en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux anti-TNF et aux anti-interleukines, les traitements actuellement recommandés en 2^e ligne de traitement systémique.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

En l'état actuel des données, compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe du deucravacitinib aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines), actuellement les traitements systémiques de 2^e ligne,
- de la comparaison non appropriée à l'aprémilast (antiphosphodiesterase-4), dont la place reste mal définie en l'absence de comparaison aux anti-interleukines,
- d'une tolérance de la classe des anti-JAK comportant des risques cardio-vasculaires et carcinogènes nécessitant de nombreuses précautions d'emploi et contre-indications, qui ne peuvent être écartés pour le deucravacitinib compte tenu des données limitées en termes de tolérance,

SOTYKTU (deucravacitinib) est un traitement systémique de 3^e ligne à réserver aux adultes atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α , anti-interleukines).

SOTYKTU (deucravacitinib) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique chez les adultes atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère éligibles à un traitement systémique et naïfs de médicaments biologiques.

La prescription de SOTYKTU (deucravacitinib) doit être faite dans le strict respect des recommandations du RCP (voir RCP et paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Profil de tolérance).

Il existe des données limitées sur l'utilisation du deucravacitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du deucravacitinib pendant la grossesse. Des données chez l'animal ont montré une excrétion du deucravacitinib dans le lait ; on ne dispose pas de données chez la femme. La décision d'interrompre l'allaitement ou de s'abstenir du traitement avec deucravacitinib doit être prise, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

La Commission souhaite rappeler que les autres anti-JAK sont contre-indiqués en cas de grossesse du fait des effets tératogènes mis en évidence chez l'animal, et que pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être mise en place pendant le traitement suivant la dernière dose de l'anti-JAK (voir le RCP et <http://lecrat.fr/> pour plus de précisions).

Contrairement aux autres anti-JAK, la prescription du deucravacitinib ne nécessite pas le suivi de paramètres biologiques au cours du traitement.

Bien que le RCP de SOTYKTU (deucravacitinib) ne restreigne pas son utilisation dans les populations à risque d'effets indésirables cardiovasculaires, thrombotiques et cancéreux identifiés pour les autres anti-JAK par le PRAC et dans l'attente de données de tolérance complémentaires, la Commission recommande une utilisation prudente du deucravacitinib à réserver, comme pour les autres anti-JAK, en l'absence d'alternative appropriée dans les populations à risque suivantes :

- les patients âgés de 65 ans et plus ;
- les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée) ;
- les patients ayant des facteurs de risque de tumeur maligne (par exemple, une tumeur maligne actuelle ou des antécédents de tumeur maligne).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place de SOTYKTU (deucravacitinib) dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ➔ SOTYKTU 6 mg (deucravacitinib), comprimé pelliculé, a un effet symptomatique suspensif.

- Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- Faute de comparaison directe aux médicaments biologiques (anti-TNF α , anti-interleukines), cette spécialité est un traitement systémique de 3^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante), contre-indication ou intolérance à une 2^e ligne de traitement systémique biologique (anti-TNF α , anti-interleukines).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie,
- de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert, malgré l'existence de nombreuses alternatives, du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement thérapeutique ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié compte tenu de :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport au placebo et à l'aprémilast, et sur la qualité de vie uniquement par rapport au placebo ; mais sans impact supplémentaire démontré vis-à-vis des médicaments biologiques (anti-TNF α , anti-interleukines),
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie du patient et sur l'organisation des soins ;

SOTYKTU (deucravacitinib) 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 SOTYKTU 6 mg (deucravacitinib), comprimé pelliculé, est :

- modéré uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines),
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'AMM.

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription de SOTYKTU 6 mg (deucravacitinib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines) et aux posologies de l'AMM,
- un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ Dans le périmètre du remboursement

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du deucravacitinib 6 mg, dans deux études de phase III (POETYK PSO-1 et 2), avec une quantité d'effet modérée, chez des adultes atteints psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique, par rapport :
 - au placebo sur plusieurs critères de jugement évalués à la semaine 16, dont les réponses sPGA 0/1 et PASI 75 (critères de jugement principaux) et les réponses PASI 100, sPGA 0 et DLQI 0/1 (critères de jugement secondaires hiérarchisés),
 - à l'aprémilast sur plusieurs critères de jugement, dont les réponses sPGA 0/1, PASI 75 et PASI 90 aux semaines 16 et 24 ;
- d'un profil de tolérance du deucravacitinib dans les études cliniques marqué principalement par des infections (rhinopharyngite ou infection des voies aériennes supérieures majoritairement) ;

mais considérant :

- la faible pertinence clinique du critère de jugement principal PASI 75, désormais remplacé par des critères plus contraignants, tels que les réponses PASI 90 et PASI 100 ;
- l'absence de données comparatives versus les médicaments biologiques (anti-TNF et anti-interleukines), alors que cette comparaison était possible ;
- les incertitudes qui persistent sur le risque carcinogène cutané et le risque cardiovasculaire compte tenu des cas de tumeurs malignes (y compris des lymphomes et des cancers cutanés non mélanomateux), d'événements cardiovasculaires majeurs et d'événements thromboemboliques veineux, observés lors des études cliniques avec le deucravacitinib ;
- l'absence de données de tolérance à long terme ;
- les risques d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité toutes causes confondues liés aux médicaments de la classe des anti-JAK JAK réévalués en 2022-2023 par le PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), imposant des restrictions de leur utilisation chez certains patients et les incertitudes qui persistent concernant les populations non étudiées dans l'étude de tolérance ORAL Surveillance, notamment les patients de moins de 65 ans (âge moyen d'environ 46 ans dans les études dans le psoriasis en plaques avec le deucravacitinib) ;

la Commission considère que SOTYKTU 6 mg (deucravacitinib), comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des adultes atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux médicaments biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines).

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de SOTYKTU (deucravacitinib) dans le psoriasis en plaques de l'adulte est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique et en échec aux biothérapies.

Le psoriasis (toutes formes confondues) touche 4,42 % de la population française¹⁴ soit 2,29 millions de personnes adultes (données INSEE au 1er janvier 2022), dont 20 % des cas sont considérés comme modérés à sévères, soit environ 455 000 personnes. Le psoriasis en plaques représente 80 % des formes de psoriasis¹⁵. Il y a donc en France environ 364 200 personnes atteintes de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Par ailleurs, environ 10 % des patients atteints de psoriasis seraient traités par médicament systémique (voie orale, par injection ou par photothérapie¹⁶, ce qui permettrait d'estimer à 10 % le pourcentage de patients en échec des traitements topiques, soit 182 000 patients atteints de psoriasis en plaques en échec des traitements topiques.

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

Selon l'étude PSOBIOEQ, la majorité des patients mis sous traitement par médicament biologique avait une forme modérée à sévère du psoriasis (83 à 86 %) et avaient un antécédent de traitement par traitement systémique conventionnels (80 à 90 %) ou par photothérapie (65-70 %).

Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 85 % des patients en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie (91 000 patients estimés) sont des patients ayant une forme modérée à sévère, soit 77 350 patients.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence des patients en échec des traitements systémiques biologiques n'a été retrouvée.

La population cible est estimée au maximum à 77 350 patients.

¹⁴ Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

¹⁵ Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

¹⁶ Association professionnelle RESOPSO. <https://www.resopso.fr/le-psoriasis-en-chiffres/>

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, dans la mesure où il ne permet pas le traitement pour un mois complet mais pour 28 jours seulement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

6. Annexe

Schémas des études cliniques POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2

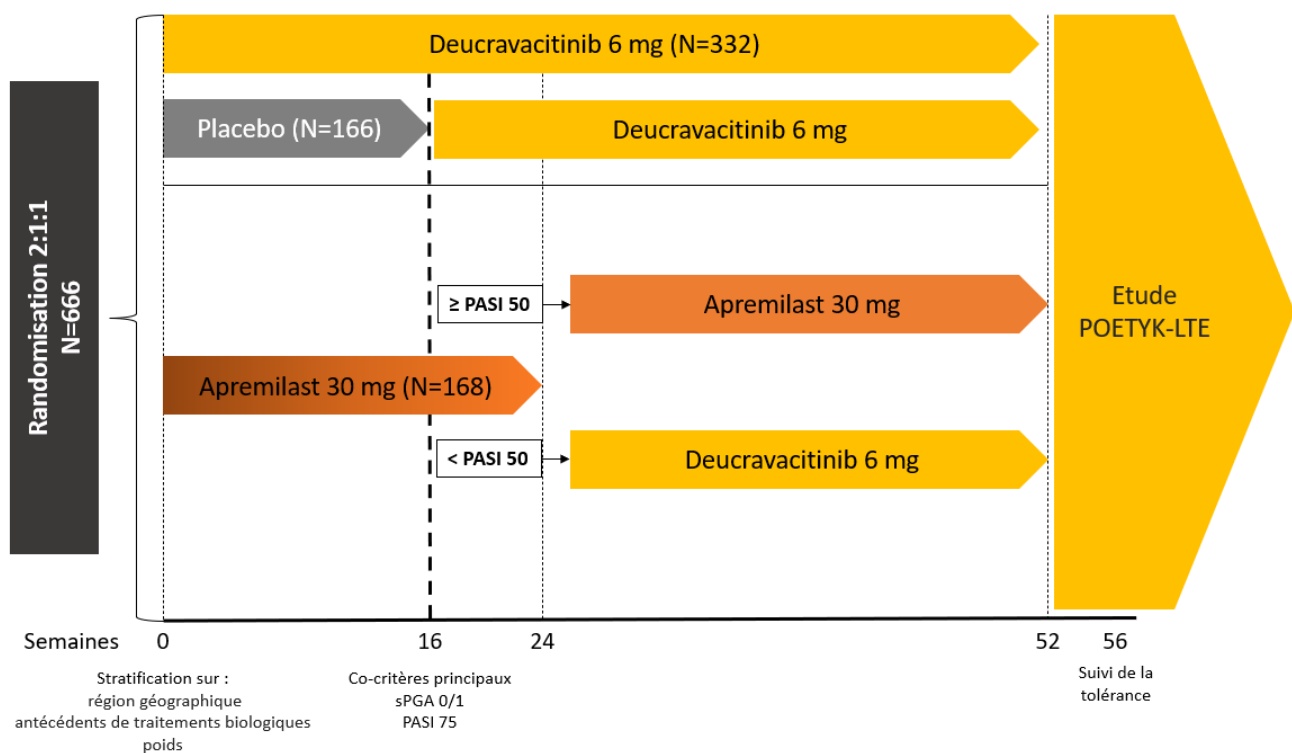


Figure 1 : Schéma de l'étude POETYK-PSO-1

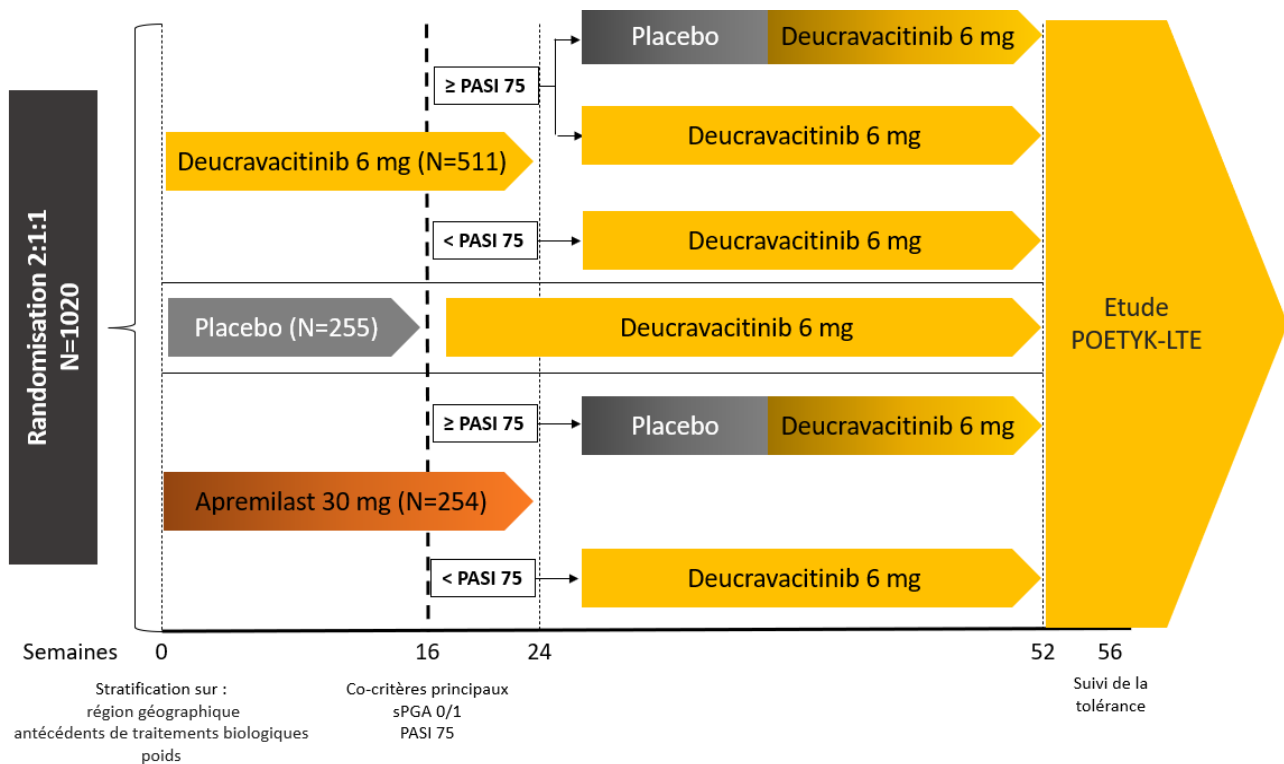


Figure 2 : Schéma de l'étude POETYK-PSO-2