

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 février 2019

certolizumab pegol

CIMZIA 200 mg, solution pour injection en seringue préremplie

B/2 (CIP : 34009 397 320 0 8)

CIMZIA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/2 (CIP : 34009 300 762 8 6)

CIMZIA 200 mg, solution injectable en cartouche pour dispensateur de dose

B/2 (CIP : 34009 300 989 3 6)

Laboratoire UCB PHARMA SA

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | L04AB05 (immunosupresseur, anti-TNF) |
| Motif de l'examen | Extension d'indication |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « Traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. » |

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

| | |
|---------------------------------------|---|
| SMR | <p>Important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p> |
| ASMR | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la qualité de la démonstration de la supériorité à 12 semaines du certolizumab pegol 400 mg toutes les deux semaines par rapport à l'étanercept et de la non-infériorité du certolizumab 200 mg toutes les deux semaines (avec une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) par rapport à l'étanercept, - la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie par rapport au placebo, - le besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement, - l'absence de comparaison aux anti-interleukines, <p>La Commission considère que CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (anti-TNFα et anti-interleukines).</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>CIMZIA est à réserver aux adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | 01/10/2009 : AMM initiale dans la polyarthrite rhumatoïde (procédure centralisée) 18/10/2013 : extension d'indication à la spondyloarthrite axiale 25/11/2013 : extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique 16/12/2015 : extension d'indication dans la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités 07/06/2018 : extension d'indication au psoriasis en plaques demande d'extension d'indication au traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate PGR européen associé à un suivi national renforcé de pharmacovigilance |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription médicale initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. |
| Classification ATC | L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AB Anti TNF- α L04AB05 Certolizumab pegol |

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de CIMZIA sur les listes de médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des Collectivités dans l'extension d'indication au traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique dans une sous-population définie de la façon suivante :

« Patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indications initiales :

« *Polyarthrite rhumatoïde*

Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, 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.
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs).

Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

Spondyloarthrite axiale

Cimzia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

Spondylarthrite ankylosante (SA)

Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA

Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

Rhumatisme psoriasique

Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. »

Nouvelle indication :

« Psoriasis en plaques

Cimzia est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Cimzia doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des pathologies dans lesquelles Cimzia est indiqué. Une Carte Spéciale de Surveillance devra être remise aux patients traités par Cimzia. »

Psoriasis en plaques :

« Dose de charge

La dose initiale recommandée de Cimzia chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MTX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia.

Dose d'entretien

Après la dose initiale, la dose d'entretien de Cimzia chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques est de 200 mg toutes les 2 semaines. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante (voir rubrique 5.1¹).

Les données disponibles chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue en 16 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé au cours des 16 premières semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. »

¹ Du RCP.

Toutes les indications :

« Oubli d'une dose

Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, d'injecter les doses suivantes aux dates prévues.

Populations particulières

Population pédiatrique (< 18 ans)

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

Patient âgé (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2¹).

Insuffisant rénal et insuffisant hépatique

Cimzia n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir rubrique 5.2¹). »

05 BESOIN MEDICAL

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

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

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

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

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (SFD, novembre 2018²), les anti-TNFα et l'ustekinumab sont à privilégier en tant que traitements biologiques de première intention.

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

² En attente de publication.

Le certozilumab (CIMZIA) est une nouvelle alternative aux anti-TNF α déjà disponibles dans le traitement du psoriasis en plaques.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Comparateurs médicamenteux

Selon la place de CIMZIA dans la stratégie thérapeutique, ses comparateurs sont les autres anti-TNF α ayant une indication dans le psoriasis en plaques et l'ustékinumab.

| Spécialité Spécialité <i>Laboratoire</i> | Indication | Date avis CT | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge |
|---|--|---|--|---|-----------------|
| Immunosuppresseurs anti-TNFα | | | | | |
| ENBREL Etanercept <i>Pfizer</i> | Psoriasis en plaques de l'adulte Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. | 02/10/2013 (renouvellement de l'inscription) | <p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p> <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.</p> | Sans objet | Oui |
| BENEPALI Etanercept <i>Biogen</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie | 02/03/2016 (Inscription) | <p>SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrépine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p> | En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V). | Oui |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------------|--|---|-----|
| ERELZI Etanercept <i>Sandoz</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie | 19/07/2017 (inscription) | <p>SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrépine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p> | En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V). | Oui |
| HUMIRA Adalimumab <i>Abbvie</i> | Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés | 22/06/2016 (révision) | <p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u>.</p> | Sans objet | Oui |
| REMICADE Infliximab <i>MSD</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. | 26/04/2006 (inscription) | <p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p> <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.</p> | Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique. | Oui |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------------|---|--|-----|
| INFLECTRA Infliximab <i>Hospira</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie). | 15/10/2014 (inscription) | <u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. | En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante). | Oui |
| REMSIMA Infliximab <i>Celtrion</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie). | 29/10/2014 (inscription) | <u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine | En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante). | Oui |
| FLIXABI Infliximab <i>Biogen</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie | 29/06/2016 (inscription) | <u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétiline) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement. | En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE. | Non |

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

| | | | | | |
|--|--|-----------------------------|--|--|-----|
| TALTZ Ixekizumab (anti-IL17) <i>Lilly France</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. | 05/10/2016 (Inscription) | <p><u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p> | <p>Du fait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet importante similaire à celle observée avec COSENTYX, autre inhibiteur de l'IL-17, - d'une supériorité démontrée par rapport à ENBREL et STELARA, - d'une tolérance similaire à celles de STELARA et de COSENTYX, à l'exception des réactions au site d'injection, - de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX, <p>TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à COSENTYX dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. | Oui |
|--|--|-----------------------------|--|--|-----|

| | | | | | |
|---|--|-----------------------------|--|---|-----------------------|
| KYNTHEUM Brodalumab (anti-IL17) <i>Léo Pharma</i> | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. | 04/04/2018 (inscription) | <p>SMR important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet importante en termes d'amélioration des symptômes (réponse PASI 75) et de disparition des lésions (sPGA = 0 ou 1) après 12 semaines (co-critères de jugement principaux) versus placebo, - d'une supériorité démontrée par rapport à STELARA, comme les deux autres anti-IL17 COSENTYX et TALTZ, - d'une tolérance similaire à celle de STELARA, - de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX ou TALTZ, <p>KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX et TALTZ chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial. | En cours d'évaluation |
|---|--|-----------------------------|--|---|-----------------------|

| | | | | |
|--|--|-----------------------------|--|---|
| TREMFYA Guselkumab (anti-IL23) Janssen-Cilag | Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. | 03/10/2018 (inscription) | SMR important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant. | Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet importante <i>versus</i> placebo en termes de disparition complète ou presque complète des lésions (IGA = 0 ou 1) et d'amélioration des symptômes (réponse PASI 90) après 16 semaines (co-critères de jugement principaux), - de la démonstration d'une supériorité par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) après 16 semaines sur ces mêmes critères de jugement, - du maintien de la supériorité du guselkumab par rapport au placebo et l'adalimumab jusqu'à la semaine 48, - de l'absence de démonstration méthodologiquement recevable d'une supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab (STELARA), - de l'absence de comparaison directe avec le secukinumab (COSENTYX), l'ixekizumab (TALTZ) et le brodalumab (KYNTHEUM), TREMFYA 100 mg, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial. |
|--|--|-----------------------------|--|---|

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents,

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| PAYS | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|---|---|
| | Oui (préciser date de début)/ Non/ Evaluation en cours) | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Allemagne | Oui, depuis l'AMM européenne : 07/06/2018 | - |
| Belgique | Evaluation en cours | - |
| Espagne | Evaluation en cours | - |
| Italie | Evaluation en cours | - |
| Pays-Bas | Oui, depuis l'AMM européenne : 07/06/2018 | - |
| Suède | Oui, depuis l'AMM européenne : 07/06/2018 | - |
| Royaume-Uni | Evaluation en cours | - |
| Etats-Unis | Oui, depuis l'AMM : 25 mai 2018 | - |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études cliniques de phase III comparatives, randomisées en double aveugle réalisées chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à un traitement systémique, dont :

► deux études de supériorité versus placebo de même protocole, CIMPASI-1 et CIMPASI-2 : ces études ont comparé le certolizumab pegol (CZP) 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de CZP 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) et le CZP 400 mg toutes les 2 semaines au placebo administrés pendant 48 semaines.

► une étude versus placebo et étanercept CIMPACT : cette étude a comparé le CZP 200 mg toutes les 2 semaines (après une dose de charge de CZP 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) et le CZP 400 mg toutes les 2 semaines, administrés par voie sous-cutanée au placebo et à l'étanercept 50 mg 2 fois par semaine.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (non publiée) ayant comparé le CZP aux autres traitements systémiques indiqués dans le psoriasis en plaques en France ou aux Etat-Unis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes versus placebo

| CIMPASI-1 et CIMPASI-2 Versus placebo | |
|--|---|
| Objectif principal de l'étude | Démontrer l'efficacité du CZP administré par voie sous-cutanée à la dose de 400 mg toutes les 2 semaines (Q2W) et de 200 mg Q2W après une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère. |
| Méthode | Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles. |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none">▪ âge ≥ 18 ans,▪ diagnostic de psoriasis en plaques chronique depuis au moins 6 mois,▪ score PASI³ à l'initiation ≥ 12, une surface corporelle atteinte par le psoriasis ≥ 10 % et un score PGA⁴ ≥ 3,▪ candidat à un traitement systémique pour le psoriasis et/ou à la photothérapie et/ou à la chimio-photothérapie. |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none">▪ psoriasis érythrodermique, en gouttes ou pustuleux généralisé,▪ exposition à plus de 2 traitements biologiques (incluant les anti-TNFα) pour le traitement du psoriasis. Les patients ne devaient pas avoir été en échec primaire à un traitement biologique antérieur (absence de réponse pendant les 12 premières semaines de traitement) ou secondaire à plus d'un traitement antérieur (ie. perte de la réponse après la semaine 12),▪ antécédents d'infection chronique ou récurrente (plus de 3 épisodes nécessitant des antibiotiques/antirétroviraux durant l'année précédente), infections récentes et |

³ Score PASI (« Psoriasis Area Severity Index ») : échelle d'évaluation de la sévérité du psoriasis basé sur l'évaluation des 3 signes cliniques cardinaux des plaques (érythème, induration et desquamation) et sur la surface corporelle atteinte. Chacun des 3 signes cliniques est noté de 0 (aucun) à 4 (très sévère) et ce, pour chacune des 4 régions corporelles (tête et cou, membres supérieurs, tronc [incluant les aisselles et l'aine] et membres inférieurs). La surface corporelle concernée est exprimée en pourcentage d'atteinte de chaque région corporelle. Au final, le score peut prendre une valeur entre 0 (aucune lésion) et 72 (lésions maximales) ; un score <10 indiquant un psoriasis léger, entre 10 et 20 un psoriasis modéré à sévère et > 20 un psoriasis sévère.

⁴ Score PGA (« Physician Global Assessment ») : score d'évaluation globale de la sévérité du psoriasis par le médecin coté : 0 (aucune lésion), 1 (quasi-aucune lésion), 2 (léger), 3 (modéré) ou 4 (sévère).

| | |
|---|--|
| | <p>graves ou ayant mis en jeu le pronostic vital durant les 6 mois précédent la visite d'inclusion, hospitalisation pour une infection durant les 6 mois précédents ou de signes ou symptômes ayant pu indiquer une infection,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hépatite B ou C aiguë ou chronique ou avec une infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ▪ antécédent de maladie lymphoproliférative dont le lymphome, ▪ cancer ou un antécédent de cancer (sauf carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde excisé, kératose actinique et carcinome cervico-utérin traité chirurgicalement), ▪ insuffisance cardiaque congestive, ▪ antécédent ou suspicion de maladie démyélinisante du système nerveux central, ▪ tuberculose ou à haut risque d'infection. |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CZP 400 mg : injection sous-cutanée (SC) de CZP 400 mg toutes les 2 semaines. ▪ CZP 200 mg : injection SC de CZP 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis CZP 200 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 6. ▪ Placebo : injection SC d'un placebo toutes les 2 semaines. |
| Déroulement de l'étude | <p>Phase initiale (16 semaines)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe CZP 400 mg - Groupe CZP 200 mg - Groupe placebo <p>Phase d'entretien (semaines 16 à 48)</p> <p><u><i>Patients répondeurs à la semaine 16 (diminution du score PASI de 50% par rapport à l'initiation [réponse PASI 50]) :</i></u></p> <p>Les patients du groupe CZP 400 mg ont continué à recevoir le traitement.</p> <p>Les patients du groupe CZP 200 mg ont continué à recevoir le traitement.</p> <p>Les patients du groupe placebo ayant une réponse PASI 75 ont continué le traitement par placebo, tandis que ceux qui n'ont pas atteint une réponse PASI 75 (mais ayant une réponse PASI 50) ont reçu CZP 400 mg à la semaine 16, 18 et 20 (doses de charge) puis CZP 200 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 22.</p> <p>Lors de cette phase, le traitement était administré en aveugle de dose et les patients étaient évalués de la semaine 32 à la semaine 48. Les sujets perdant leur réponse PASI 50 à la semaine 32 ou après devaient sortir de l'étude.</p> <p><u><i>Patients non répondeurs à la semaine 16 (non atteinte d'une réponse PASI 50) :</i></u></p> <p>Entrée dans le bras d'échappement de l'étude, avec administration du CZP 400 mg toutes les 2 semaines en ouvert.</p> <p>Les patients non répondeurs après 16 semaines sont sortis de l'étude.</p> |
| Co-critères de jugement principaux | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16. ▪ Pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une amélioration ≥ 2 catégories par rapport à l'inclusion) à la semaine 16. |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <p><u><i>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 ▪ Variation du score DLQI⁵ à la semaine 16 par rapport à l'inclusion. |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | <p>Il était prévu d'inclure 225 patients dans chaque étude, randomisés selon un ratio 2:2:1 dans les groupes CZP 400 mg, CZP 200 mg et placebo en tenant compte des éléments suivants.</p> <p>La supériorité des deux groupes CZP vs. placebo a été évaluée séparément. Afin de tenir compte des tests sur différentes doses, le seuil de significativité de 0,05 a été divisée entre CZP 400 mg et CZP 200 mg, de sorte que chaque dose était évaluée à un seuil de significativité de 0,025. Les taux de réponse PGA présumés à la semaine 16 étaient respectivement de 70 %, 50 % et 5 % pour les groupes CZP 400 mg, CZP 200 mg et placebo. Les taux de réponse PASI 75 présumés à la semaine 16 étaient respectivement de 80 %, 75 % et 10 %.</p> |

⁵ **Score DLQI (« Dermatology Life Quality Index »)** : échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie par le patient comportant 10 questions qui évalue l'impact du psoriasis sur la qualité de vie globale ainsi que sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente tels que : ses symptômes et sentiments, ses activités quotidiennes, ses loisirs, son travail ou ses études, ses relations personnelles et son traitement. Le résultat du score DLQI se situe entre 0 et 30 points Plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. La maladie est considérée sévère pour des scores ≥ 10 .

| | <p>Pour chaque dosage, la réponse PGA à la semaine 16 représentait la plus petite différence de traitement entre les deux co-critères de jugement principaux. Ainsi, avec 225 patients inclus dans chaque étude, la puissance pour détecter une différence statistiquement significative entre le CZP (quelle que soit la dose) et le placebo basée sur la réponse PGA, était > 99 % avec un test de significativité bilatéral de 0,025.</p> | | | | |
|--|---|------|---|--|--|
| | <p>Toutes les analyses d'efficacité ont été faites sur la population randomisée et une analyse de sensibilité a été faite sur la population <i>per-protocol</i> sur les co-critères primaires.</p> <p>Analyse hiérarchique</p> <p>L'analyse des co-critères de jugement principaux et des critères de jugement secondaires a tenu compte de la multiplicité des tests et a contrôlé le taux d'erreur de type I avec un α bilatéral de 0,05 en utilisant une procédure de test à séquence fixe (Erreur ! Source du renvoi introuvable. 1.)</p> <p>Les hypothèses ont été représentés en 2 ensembles (H1, H3, H5 et H7) et (H2, H4, H6 et H8) de telle sorte que chaque ensemble corresponde à une seule dose (CZP 400 mg ou CZP 200 mg) (Figure 1). <u>Chaque dose était évaluée à un seuil de significativité de 0,025.</u></p> <p>Les 2 premières hypothèses pour chaque dose (H1 et H3 pour CZP 400 mg, et H2 et H4 pour CZP 200 mg) ont testé si l'efficacité du CZP était supérieure au placebo pour les co-critères de jugement principaux. Si la supériorité était démontrée alors la procédure de test se poursuivait.</p> <p>Les hypothèses associées aux tests suivants portaient sur les critères secondaires d'efficacité et reposaient sur des tests de supériorité par rapport au placebo.</p> | | | | |
| Analyse statistique | <p>Figure 1 : Schématisation de l'analyse hiérarchique des études CIMPASI</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Réponse PASI75 et PGA à la semaine 16 Supériorité vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Réponse PASI90 à la semaine 16 Supériorité vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Variation du DLQI à la semaine 16 par rapport à l'initiation Supériorité vs placebo</td> </tr> </tbody> </table> | Test | Réponse PASI75 et PGA à la semaine 16 Supériorité vs placebo | Réponse PASI90 à la semaine 16 Supériorité vs placebo | Variation du DLQI à la semaine 16 par rapport à l'initiation Supériorité vs placebo |
| Test | | | | | |
| Réponse PASI75 et PGA à la semaine 16 Supériorité vs placebo | | | | | |
| Réponse PASI90 à la semaine 16 Supériorité vs placebo | | | | | |
| Variation du DLQI à la semaine 16 par rapport à l'initiation Supériorité vs placebo | | | | | |

Résultats :

► Effectifs de l'étude

Au total, 461 patients avec un psoriasis modéré à sévère ont été analysés dans les 2 études :

- 234 patients dans l'étude CIMPASI 1 randomisés de la façon suivante :
Groupe CZP 400 mg (n = 88)
Groupe CZP 200 mg (n = 95)
Groupe placebo (n = 51)
- 227 patients dans l'étude CIMPASI 2 randomisés de la façon suivante :
Groupe CZP 400 mg (n = 87)
Groupe CZP 200 mg (n = 91)
Groupe placebo (n=49)

La plupart des patients (96,2 à 93,4 %) ont effectué entièrement la phase initiale de 16 semaines. Les principales raisons d'arrêt du traitement au cours de cette phase étaient le retrait du consentement ou la survenue d'un événement indésirable (EI). Concernant ce dernier motif, sa fréquence était similaire dans les groupes CZP et placebo.

Durant la phase d'entretien de l'étude CIMPASI 1, 223 patients ont poursuivi l'étude dans la phase d'entretien dont 159 dans les groupes maintenus en aveugle et 54 dans le groupe échappement traités par CZP 400 mg (38 patients initialement sous placebo, 18 patients initialement sous CZP 200 mg et 8 patients initialement sous CZP 400 mg).

Dans les groupes en aveugle :

- 3 patients initialement sous placebo ont poursuivi la phase d'entretien avec le placebo
- 5 patients initialement sous placebo ont ensuite reçu le CZP 200 mg
- 74 patients initialement sous CZP 200 mg ont poursuivi leur traitement (71 jusqu'à S48)
- 77 patients initialement sous CZP 400 mg ont poursuivi leur traitement (70 jusqu'à S48).

Durant la phase d'entretien de l'étude CIMPASI 2, 210 patients ont poursuivi l'étude dont 156 dans les groupes maintenus en aveugle et 54 dans le groupe échappement traités par CZP 400 mg (34 patients initialement sous placebo, 8 patients initialement sous CZP 200 mg et 12 patients initialement sous CZP 400 mg).

Dans les groupes en aveugle :

- 6 patients initialement sous placebo ont poursuivi la phase d'entretien avec le placebo (5 jusqu'à S48)
- 5 patients initialement sous placebo ont ensuite reçu le CZP 200 mg (3 jusqu'à S48)
- 76 patients initialement sous CZP 200 mg ont poursuivi leur traitement (64 jusqu'à S48)
- 77 patients initialement sous CZP 400 mg ont poursuivi leur traitement (61 jusqu'à S48).

► Caractéristiques des patients

Dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2, les patients étaient majoritairement des hommes (69,2 % et 55,9 %, respectivement) âgés en moyenne de 44,9 et 45,9 ans avec un IMC moyen de 31,2 et 31,8 kg/m². Leur psoriasis avait été diagnostiqué depuis en moyenne 17,7 et 18,0 ans.

Le psoriasis était plutôt sévère avec un score PASI moyen à l'inclusion dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2 de 19,8 et 18,6, le psoriasis affectant en moyenne 25,1 % et 21,7 % de la surface corporelle des patients et 30,8 %. Le score PGA moyen était de 3 chez 69,2 % et 72,2 % des patients dans CIMPASI 1 et CIMPASI 2 et de 4 chez 30,8 % et 27,8 % des patients dans CIMPASI 1 et CIMPASI 2 respectivement. Le score DLQI moyen de respectivement 13,4 et 14,4 témoignait d'un impact important de la maladie sur la qualité de vie des patients (échelle de 0 à 30).

Par ailleurs, 12,4 % des patients de l'étude CIMPASI 1 et 25,1 % de l'étude CIMPASI 2 avaient un rhumatisme psoriasique associé. Cette caractéristique variait de façon importante au sein de la population de l'étude CIMPASI 1 allant de 7,8 % dans le groupe placebo à 17,0 % dans le groupe CZP 400 mg.

Les antécédents de traitement, respectivement dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2, étaient les suivants :

- traitement systémique anti-psoriasique : 69,7 % et 72,2 %
- traitement systémique non biologique : 29,1 % et 29,5 %
- traitement systémique biologique : 24,4 % et 23,8 % (dont 19,7 % et 23,3 % un anti-TNF α),
- au moins 2 traitements systémiques précédents parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine (sans antécédent de biothérapie) : 29,5 %.

► Co-critères de jugement principaux

Le CZP 200 mg a été supérieur au placebo sur les 2 co-critères de jugement principaux, réponse PASI 75 et PGA (PGA 0 ou 1 et amélioration \geq 2 catégories) à la semaine 16 :

- Etude CIMPASI 1 :

Réponse PASI 75 : 66,5 % versus 6,5 %, OR = 28,96 ($IC_{97,5\%} = [7,0 ; 120,4]$; $p < 0,0001$)

Réponse PGA : 47,0 % versus 4,2 %, OR = 20,1 ($IC_{97,5\%} = [3,70 ; 109,40]$, $p < 0,0001$)

- Etude CIMPASI 2 :

Réponse PASI 75 : 81,4 % versus 11,6 %, OR = 33,41 ($IC_{97,5\%} = [10,0 ; 112,0]$, $p < 0,0001$)

Réponse PGA : 66,8 % versus 2,0 %, OR = 106,2 ($IC_{97,5\%} = [9,6 ; 1179]$ ($p < 0,0001$)).

Le CZP 400 mg a été supérieur au placebo sur les 2 co-critères de jugement principaux, réponse PASI 75 et PGA (PGA 0 ou 1 et amélioration \geq 2 catégories) à la semaine 16 :

- Etude CIMPASI 1 :

Réponse PASI 75 : 75,8 % versus 6,5 %, OR = 45,66 ($IC_{97,5\%} = [10,7 ; 195,6]$; $p < 0,0001$)

Réponse PGA : 57,9 % versus 4,2 %, OR = 31,1 ($IC_{97,5\%} = [5,69 ; 170,55]$, $p < 0,0001$)

- Etude CIMPASI 2 :

Réponse PASI 75 : 82,6 % versus 11,6 %, OR = 36,21 ($IC_{97,5\%} = [10,7 ; 122,7]$, $p < 0,0001$)

Réponse PGA : 71,6 % versus 2,0 %, OR = 133,2 ($IC_{97,5\%} = [11,9 ; 1490]$ ($p < 0,0001$)).

Les résultats de l'analyse de sensibilité avec imputation en NRI (données manquantes comptabilisées comme « non répondeur ») ont été similaires à ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

- Réponse PASI 90 à S16 :

Dans les deux études, Le CZP 200 mg et le CZP 400 mg ont été supérieurs au placebo en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 (méthode MCMC) – Etudes CIMPASI 1 et CIMPASI 2

| | CIMPASI 1 | | | CIMPASI 2 | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| | CZP 400 mg N = 88 | CZP 200 mg N = 95 | Placebo N = 51 | CZP 400 mg N = 87 | CZP 200 mg N = 91 | Placebo N = 49 |
| Proportion de patients obtenant une réponse PASI 90 (%) à S16 | 43,6 | 35,8 | 0,4 | 55,4 | 52,6 | 4,5 |
| OR vs. placebo [$IC_{97,5\%}$] P | 50,61 [7,9 ; 325,0] < 0,0001 | 36,67 [5,7 ; 235,2] < 0,0001 | - | 27,20 [4,9 ; 151,2] < 0,0001 | 24,28 [4,4 ; 134,4] < 0,0001 | - |

➤ **Variation du score DLQI à S16 :**

Dans les deux études, le CZP 200 mg et le CZP400 mg ont été supérieurs au placebo en termes de variation du score DLQI à la semaine 16 avec une différence moyenne versus placebo de -6,0 et de -6,6 ($p < 0,0001$) pour le CZP 200 mg, respectivement dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2 et de -6,8 et -6,2 ($p < 0,0001$), pour le CZP 400 mg respectivement dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2 (voir tableau 2).

► **Résultats au cours de la phase d'entretien**

Dans les deux études, chez les patients répondeurs à la semaine 16, les pourcentages de répondeurs PASI 75, PGA, PASI 90 et DLQI observés au terme de la première phase de l'étude se sont maintenus jusqu'à la semaine 48 dans les groupes CZP 200 mg et CZP 400 mg.

Tableau 2 : Variation du score DLQI à la semaine 16 – Etudes CIMPASI 1 et CIMPASI 2

| | CIMPASI 1 | | | CIMPASI 2 | | |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | CZP 400 mg N = 88 | CZP 200 mg N = 95 | Placebo N = 51 | CZP 400 mg N = 87 | CZP 200 mg N = 91 | Placebo N = 49 |
| N | 86 | 93 | 48 | 87 | 90 | 49 |
| Médiane de réduction | -10,0 | -10,0 | -3,5 | -9,0 | -11,5 | -2,0 |
| Moyenne (méthode des moindres carrés) | -10,2 | -9,3 | -3,3 | -10,0 | -10,4 | -3,8 |
| DM* vs. placebo [IC _{97,5}] P | -6,8 [-9,1 ; -4,6] $< 0,0001$ | -6,0 [-8,2 ; -3,8] $< 0,0001$ | - | -6,2 [-8,5 ; -3,9] $< 0,0001$ | -6,6 [-8,9 ; -4,4] $< 0,0001$ | - |

* : Différence moyenne

8.1.2 Etude versus placebo et étanercept

| Etude CIMPACT Versus placebo et étanercept | |
|---|--|
| Objectif principal de l'étude | Comparer l'efficacité du CZP en administration sous-cutanée à la dose de 400 mg toutes les 2 semaines et de 200 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4 vs placebo dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère. La comparaison à l'étanercept était un objectif secondaire de l'étude. |
| Méthode | Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles. Simple aveugle pour l'étanercept. |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ âge ≥ 18 ans, ▪ avec un diagnostic de psoriasis en plaques chronique depuis au moins 6 mois, ▪ un score PASI à l'initiation ≥ 12, une surface corporelle atteinte par le psoriasis ≥ 10 % et un score PGA ≥ 3, ▪ candidat à un traitement systémique pour le psoriasis et/ou à la photothérapie et/ou à la chimio-photothérapie. |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> ▪ psoriasis érythrodermique, en gouttes ou pustuleux généralisé, ▪ exposition à plus de 2 traitements biologiques (dont les anti-TNFα) pour le traitement du psoriasis. Les patients ne devaient pas avoir été en échec primaire à un traitement biologique antérieur (absence de réponse durant les 12 premières semaines de traitement) ou secondaire à plus de 1 traitement antérieur (ie. perte de la réponse après la semaine 12). ▪ antécédents d'infection chronique ou récurrente (plus de 3 épisodes nécessitant des antibiotiques/antirétroviraux dans l'année précédente), infections récente et grave ou ayant mis en jeu le pronostic vital dans les 6 mois précédant la visite d'inclusion, hospitalisation pour une infection dans les 6 mois précédents ou de signes ou symptômes ayant pu indiquer une infection, ▪ hépatite B ou C aiguë ou chronique ou avec une infection connue par le VIH, ▪ antécédent de maladie lymphoproliférative dont le lymphome, ▪ cancer ou un antécédent de cancer (sauf carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde excisés, kératose actinique et carcinome cervico-utérin traité chirurgicalement), ▪ insuffisance cardiaque congestive ; |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ antécédent ou suspicion de maladie démyélinisante du système nerveux central). ▪ tuberculose ou à haut risque d'infection. |
| Groupes de traitement | <ul style="list-style-type: none"> ▪ CZP 400 mg : injection SC de CZP 400 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 14. ▪ CZP 200 mg : injection sous-cutanée de CZP 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, puis 200 mg toutes les 2 semaines de la semaine 6 à la semaine 14. ▪ Placebo : administration sous-cutanée toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 14. ▪ Etanercept 50 mg : administration sous cutanée 2 fois par semaine jusqu'à 11,5 semaines. |
| Déroulement de l'étude | <p>Phase initiale (16 semaines) : randomisation dans les groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe CZP 400 mg toutes les 2 semaines - Groupe CZP 200 mg toutes les 2 semaines (après dose de charge) - Groupe placebo toutes les 2 semaines - Groupe étanercept (ETN) 50 mg 2 fois par semaine <p>Phase d'entretien (semaines 17 à 48)</p> <p><u><i>Patients répondeurs à la semaine 16 (obtention d'une réponse PASI 75)</i></u></p> <p>Re-randomisation en aveugle de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe CZP 400 mg re-randomisé selon un ratio 2:2:1 vers CZP 200 mg, CZP 400 mg toutes les 2 semaines (Q2W) et placebo. - Groupe CZP 200 mg re-randomisé selon un ratio 2:2:1 vers CZP 200 mg, CZP 400 mg toutes les 4 semaines (Q4W) et placebo. - Groupe étanercept 50 mg re-randomisé selon un ratio 2:1 vers CZP 200 mg Q2W (après une dose de charge de 400 mg aux semaines 16,18 et 20) et placebo. - Groupe placebo : maintien du placebo. <p>Les patients perdant la réponse PASI 50 sont sortis de la phase d'entretien en aveugle et sont entrés dans une phase de suivi en ouvert avec un traitement par CZP 400 mg Q2W. Tandis que les patients ayant maintenu un PASI 50 au minimum sont entrés dans la phase de suivi en ouvert de 48 semaines avec un traitement par CZP 200 mg Q2W.</p> <p><u><i>Patients non répondeurs à la semaine 16 (non atteinte d'une réponse PASI 75) :</i></u></p> <p>Levée de l'aveugle et entrée dans le bras d'échappement de l'étude avec administration du CZP 400 mg Q2W en ouvert.</p> <p>Les patients n'atteignant pas une réponse PASI 50 à 32 semaines ou ne maintenant pas cette réponse après 32 semaines sont sortis de l'étude.</p> |
| Critère de jugement principal | Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12. |
| Principaux critères de jugement secondaires | <p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une amélioration ≥ 2 catégories par rapport à l'inclusion) aux semaines 12 et 16. - Pourcentage de répondeurs PASI 90 aux semaines 12 et 16. |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | <p>Il était prévu d'inclure 540 patients, 162 dans les groupes CZP 400 mg, CZP 200 mg et ETN et 54 dans le groupe placebo en prenant en compte les éléments suivants :</p> <p>Les taux de réponse PASI 75 présumés à la semaine 12 étaient respectivement de 80 %, 75 %, 57 % et 5 % pour les groupes CZP 400 mg, CZP 200 mg, ETN et placebo. La taille globale de l'échantillon est basée sur la comparaison avec la plus petite différence de traitement présumée, qui était la comparaison entre CZP 200 mg et ETN. La puissance de l'étude pour détecter une différence statistiquement significative entre ces deux groupes de traitement étant donné les hypothèses ci-dessus et avec un seuil de significativité bilatéral de 0,05 était de 91%.</p> |
| Analyse statistique | <p>Les analyses d'efficacité sur la phase initiale de 16 semaines ont été faites sur la population randomisée et une analyse de sensibilité a été conduite sur la population <i>per-protocol</i> sur le critère de jugement principal. Les analyses d'efficacité sur la phase d'entretien ont été faites sur la population re-randomisée à 16 semaines.</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal et des critères d'efficacité secondaires choisis a tenu compte de la multiplicité des tests et a contrôlé le taux d'erreur de type I avec un α bilatéral de 0,05 ou 0,025 selon le scénario en utilisant une procédure de test à séquence fixe (Figure 2). Si le test n'était pas concluant la procédure de test s'arrêtait.</p> <p>La supériorité du CZP 400 mg et 200 mg a d'abord été testée vs. placebo.</p> <p>Puis la non-infériorité de CZP a été testée vs. ETN, un IC bilatéral de la différence de proportion de réponse PASI 75 (CZP 400 mg - ETN ou CZP 200 mg - ETN) a été construit. L'IC était de 95% ou 97,5% selon le scénario. Si la borne basse de l'IC ne dépassait pas la marge de non infériorité fixée à 10 %, alors la non-infériorité était établie.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Une fois établie, une analyse de supériorité a été conduite, comparant chaque dose de CZP à l'ETN séquentiellement avec un alpha de 0,025 ou 0,05 selon le scénario. La significativité pour évaluer la supériorité de CZP 400 mg vs. ETN et la non-infériorité de CZP 200 mg vs. ETN ont été évaluées par une méthode de Hochberg. La significativité pour évaluer la non-infériorité de CZP 400 mg vs. ETN et la supériorité de CZP 200 mg vs. ETN ont été évaluées comme les étapes indépendantes d'une procédure de test statistique à séquence fixe.</p> <p>Figure 1 : Description de la procédure séquentielle</p> |
| | <p>Les OR des taux de réponses PASI 75, PASI 90 et PGA ont été estimés avec un modèle de régression logistique incluant le groupe de traitement, les centres poolés et l'antécédent d'exposition à un traitement biologique. L'IC et la valeur de p ont été calculés. La méthode <i>Markov Chain Monte Carlo</i> (MCMC) a été utilisée afin de prendre en compte les valeurs manquantes.</p> <p>Une analyse de sensibilité avec la méthode d'imputation en « non répondreurs » pour les données manquantes (NRI) a aussi été réalisée.</p> |

Résultats :

► Effectifs de l'étude

Un total de 559 patients a été randomisé selon un ratio 3:3:3:1 dans les groupes :

- CZP 400 mg ($n = 167$),
- CZP 200 mg ($n = 165$),
- ETN ($n = 170$),
- placebo ($n = 57$).

La majeure partie des patients (95,7 %) ont terminé la phase initiale de l'étude. Pour les patients ayant arrêté le traitement précocelement, le motif principal était le retrait du consentement dans le groupe CZP et la survenue d'un événement indésirable dans le groupe ETN.

Un total de 533 patients a été inclus dans la phase d'entretien dont 310 maintenus en aveugle (groupes placebo, CZP 200 mg, CZP 400 mg et ETN) et 223 ont été inclus dans le bras échappement pour être traités par CZP 400 mg.

La quasi-totalité des patients répondreurs (re-randomisés à 16 semaines) avaient terminé la phase d'entretien à 48 semaines (90,9 à 100 % selon les groupes) au moment de l'analyse.

Dans le bras d'échappement, 73,5 % à 86,8 % des patients avaient terminé les 48 semaines de traitement. Les motifs principaux de sortie de l'étude ont été le retrait de consentement et la survenue d'un événement indésirable.

► Caractéristiques des patients

Les patients étaient majoritairement des hommes (68,2 %) âgés en moyenne de 45,7 ans et avec un IMC moyen de 29,6 kg/m².

Leur psoriasis avait été diagnostiqué depuis en moyenne 18,3 ans. Le score PASI moyen à l'inclusion était de 20,9 et le psoriasis affectait en moyenne 27,4 % de la surface corporelle des patients. Le score PGA moyen était de 3 pour 68,3 % des patients et de 4 pour 31,7 % d'entre eux. Le score DLQI moyen était de 14,0 témoignant d'un impact important de la maladie sur la qualité de vie de patients. Par ailleurs, 16,1 % des patients avaient un rhumatisme psoriasique associé.

Les antécédents de traitement étaient les suivants :

- traitement systémique anti-psoriasique : 72,1% des patients,
- traitement systémique non biologique : 39,5 % des patients,
- traitement biologique : 27,5 % des patients (dont 3,8 % un anti-TNF α),
- au moins 2 traitements systémiques précédents parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine (sans antécédent de biothérapie) : 31,5 % des patients.

► Critères de jugement principal (population ITT, comparaison versus placebo)

Selon l'ordre hiérarchique défini, le pourcentage moyen⁶ de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (66,7 %) et CZP 200 mg (61,3 %) que dans le groupe placebo (5,0 %), pour les deux comparaisons : OR 38,0 (IC_{95%} = [11,3 ; 127,6], p < 0,0001) et OR = 30,0 (IC_{95%} = [9,0 ; 100,5], p < 0,0001), respectivement.

Les résultats de l'analyse de sensibilité avec imputation des données manquantes selon la méthode NRI ont été similaires à ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires (population ITT)

➤ Réponse PGA (PGA 0 ou 1 et amélioration ≥ 2 catégories) à S12 versus placebo :

Selon l'ordre hiérarchique défini, le pourcentage de répondeurs PGA à la semaine 12 a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (50,3 %) et CZP 200 mg (39,8 %) que dans le groupe placebo (1,9 %, p < 0,0001 et p = 0,0004 respectivement).

➤ Réponse PASI 90 à S12 versus placebo :

Selon l'ordre hiérarchique prédéfini, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12 a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (34,0 %) et CZP 200 mg (31,2 %) que dans le groupe placebo (0,2 %, p < 0,0001).

➤ Réponse PASI 75 à S16 versus placebo :

Selon l'ordre hiérarchique défini, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (74,7 %) et CZP 200 mg (68,2 %) que dans le groupe placebo (3,8 %, p < 0,0001).

➤ Réponse PGA (PGA 0 ou 1 et amélioration ≥ 2 catégories) à S16 versus placebo :

Selon l'ordre hiérarchique défini, le pourcentage de répondeurs PGA à la semaine 16 a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (58,4 %) et CZP 200 mg (48,3 %) que dans le groupe placebo (3,4 %, p < 0,0001).

➤ Réponse PASI 90 à S16 versus placebo :

Selon l'ordre hiérarchique défini, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (49,1 %) et CZP 200 mg (39,8 %) que dans le groupe placebo (0,3 %, p < 0,0001).

⁶ Différence moyenne des moindres carrés.

➤ **Réponse PASI 75 à S12 versus ETN :**

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 dans le groupe ETN a été de 53,3 %.

La comparaison entre CZP et ETN a été réalisée selon 2 étapes hiérarchisées.

Etape 1 : analyse simultanée de la supériorité du CZP400 mg versus ETN et non-infériorité du CZP 200 mg par rapport à l'ETN.

Le CZP 400 mg a été supérieur à l'ETN avec une différence moyenne⁶ de 13,4 % ($IC_{95\%} = [2,7 ; 24,1]$, $p = 0,0152$).

La différence moyenne⁶ entre le CZP 200 g et l'ETN a été de 8,0 % ($IC_{95\%} = [-2,9 ; 18,9 \%)$.

La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$ de la différence entre CZP 200 mg et ETN étant supérieure à la borne de non-infériorité prédefinie (-10 %), il peut être conclu à la non-infériorité du CZP 200 mg par rapport à l'ETN) en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12.

Les deux tests étant positifs simultanément, il a été procédé aux analyses de la 2^{ème} étape.

Etape 2 : analyse simultanée de la supériorité du CZP 200 mg versus ETN et de la non-infériorité du CZP 400 mg par rapport à l'ETN.

La supériorité du CZP 200 mg par rapport à l'ETN n'a pas été démontrée ($p = 0,1523$), par conséquent, la non-infériorité du CZP 400 mg par rapport à l'ETN n'a pu être analysée.

8.1.3 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau

Cette méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (non publiée) avait pour objectif de comparer le CZP aux autres traitements systémiques indiqués dans le traitement du psoriasis en plaques : inhibiteurs du TNFα (étanercept, infliximab, adalimumab), inhibiteurs des IL-12 et IL-23 (ustekinumab), inhibiteurs de l'IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), inhibiteurs de l'IL-23 (tildrakizumab, guselkumab) et médicaments non biologiques (apremilast, diméthyl-fumarate, ciclosporine et acitréttine).

Les études incluses devaient être comparatives versus placebo/traitement standard ou autre traitement à l'étude, randomisées et menées chez des adultes atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère/très sévères et candidats à un traitement systémique.

Les critères de jugement de l'efficacité étaient les pourcentages répondeurs PASI 50, PASI 75 ou PASI 90 entre les semaines 10 et 16 après l'instauration du traitement.

Une approche bayésienne de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC) a été utilisée avec prise en compte de l'hétérogénéité par le recours à un modèle à effets aléatoires. Ensuite, un modèle multinomial (adapté des documents de support technique du NICE Decision Support Unit) a été utilisé pour déterminer les probabilités de réponse PASI pour chacun des traitements à l'étude (analyse principale).

L'analyse principale a été réalisée sur les populations ITT des études cliniques sélectionnées.

Résultats :

Une recherche exhaustive de la littérature a permis de sélectionner 65 études cliniques répondant aux critères d'inclusion.

08.2 Qualité de vie

Dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2, la qualité de vie a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire inclus dans la procédure hiérarchique des tests afin de contrôler l'inflation du risque α due à la multiplicité des tests. Le CZP 200 mg et le CZP 400 mg ont été supérieurs au placebo en termes de variation du score DLQI à la semaine 16 avec une différence moyenne versus placebo de -6,0 et de -6,6 ($p < 0,0001$) pour le CZP 200 mg, respectivement dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2 et de -6,8 et -6,2 ($p < 0,0001$), pour le CZP 400 mg respectivement dans les études CIMPASI 1 et CIMPASI 2.

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude CIMPACT en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé, par conséquent, il ne peut être tenu compte de ces résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance des études CIMPASI 1, CIMPASI 2 et CIMPACT sont présentées de façon agrégée, en considérant la phase initiale de 16 semaines et la phase d'entretien des semaines 17 à 48). Seuls les événements indésirables (EI) apparus au cours du traitement ou dans les 70 jours suivants la fin du traitement ont été pris en compte.

Sur l'ensemble des 3 études, l'effectif était de 888 patients dont 540 pour le groupe CZP 400 mg, 348 pour le groupe CZP 200 mg et 82 pour le groupe placebo.

➤ Phase initiale (S0 à S16)

Dans la phase initiale, sur l'ensemble des 3 études, 692 patients ont été traités par CZP (350 par CZP 200 mg et 342 par CZP 400 mg) et 157 patients ont reçu le placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI au cours de la phase initiale a été de 63,5 dans le groupe CZP 400 mg, 56,3 % dans le groupe CZP 200 mg, de 46,4 % dans le groupe ETN et de 61,8 % dans le groupe placebo.

A noter que l'exposition des patients au traitement était variable entre les groupes, de 0,47 et 0,38 x100 patients-années respectivement dans les groupes placebo et ETN et de 1,05 et 1,07 x100 patients-années respectivement dans les groupes CZP 400 et 200 mg.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI lié au traitement a été de 15,8 % dans le groupe CZP 400 mg, 12,9 % dans le groupe CZP 200 mg, 12,7 % dans le groupe placebo et 11,9 % dans le groupe ETN.

Dans les groupes CZP, les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (> 1 %) ont été :

- infection des voies respiratoires supérieures : 2,3 % dans le groupe CZP 400 mg et 2,0 % dans le groupe CZP 200 mg)
- la rhinopharyngite : 1,5 % et 1,7 %,
- réaction au site d'injection : 1,8 % et 0,9 %
- prurit : 1,5 % et 0,6 %.

Dans le groupe placebo, seuls la diarrhée (2 patients, 1,3 %), le zona (2 patients, 1,3 %), la rhinopharyngite (6 patients, 3,8 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (2 patients, 1,3 %) ont été rapportés chez > 1 patient.

Dans le groupe ETN, seuls l'érythème au site d'injection (5 patients, 3,0 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (2 patients, 1,2 %) ont été rapportés chez > 1 patient.

➤ Phase d'entretien (S17 à S48)

Dans la phase d'entretien, sur l'ensemble des 3 études, 888 patients ont été traités par CZP (348 par CZP 200 mg et 540 par CZP 400 mg), et 82 patients ont reçu le placebo.

Des EI liés au traitement ont été rapportés chez 13,8 % des patients du groupe CZP 400 mg et 13,5 % des patients du groupe CZP 200 mg durant la phase d'entretien. Aucun type d'EI n'a été rapporté chez plus de 1% des patients

➤ Événements indésirables d'intérêt particulier

EI graves infectieux :

Jusqu'à S48, parmi les 4 cas d'EI graves d'origine infectieuse (infections graves, infections opportunistes et tuberculose), seul un cas d'érysipèle a été considéré comme lié au traitement par CZP 400 mg.

Jusqu'à S144, sur les 24 cas EI graves infectieux, un cas de tuberculose grave a été considéré comme lié au traitement par CZP.

Tumeurs :

Jusqu'à S48, 3 cas ont été rapportés non considérés comme lié au traitement.

Jusqu'à S144, 10 cas ont été rapportés dont 1 cas de kératocanthome considéré comme lié au traitement.

Insuffisance cardiaque congestive et événements cardiovasculaires graves :

Jusqu'à S48, 4 cas ont été rapportés dont 2 cas d'insuffisance cardiaque considérés comme liés au traitement.

Jusqu'à S144, un seul cas d'insuffisance cardiaque congestive considéré comme lié au traitement a été rapporté chez un patient avec des antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC. Par ailleurs, 6 patients ont rapporté un EI cardiovasculaire majeur et 3 patients (tous du groupe CZP 400 mg) ont eu un EIG cardiaques.

Affections démyélinisantes

Jusqu'à 48 semaines, 2 événements d'affections démyélinisantes ont été rapportés. Le premier chez un patients du groupe CZP 200 mg ayant rapporté un EIG de sclérose en plaques d'intensité sévère considéré comme relié au traitement et ayant conduit à son arrêt (à noter que le patient avait précédemment été traité par adalimumab). Le second chez un patient du groupe CZP 400 mg ayant rapporté un EIG de sclérose en plaques progressive primaire d'intensité modérée, non résolu, ayant conduit à l'arrêt du traitement bien que non relié à celui-ci.

Cytopénie hématopoïétique

Aucun cas lié au traitement n'a été rapporté.

Événements hémorragiques graves

Aucun cas lié au traitement n'a été rapporté.

Événements auto-immuns et réactions cutanées graves

Aucun cas n'a été rapporté.

8.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR n°8 couvrant la période du 7 mars 2014 au 6 mars 2017).

Pendant la période couverte par ce PSUR, 8 signaux ont été évalués et clôturés.

Parmi ceux-ci :

- 7 signaux ont été clôturés et réfutés : taux de mortalité dans la PR, cancer du col de l'utérus, immunogénicité à long terme dans la PR et chez les patients atteints de maladie de Crohn, augmentation du taux de créatine phosphokinase chez les patients atteints d'axSpA, hépatite auto-immune (AIH), vacuolisation induite par le PEG dans le plexus choroïde chez les singes (signal non clinique).
- 1 signal a été clôturé et confirmé : développement de la tuberculose en dépit d'un traitement prophylactique antérieur ou concomitant. Une analyse de la base de données de pharmacovigilance d'UCB a confirmé la survenue de cas de tuberculose chez des patients exposés au CZP en dépit d'un traitement prophylactique antérieur ou concomitant ; ce résultat était en ligne avec ce qui était précédemment observé avec les autres anti-TNFα.
- Aucun signal identifié pendant la période de référence du PSUR n'était en cours d'évaluation à la date de gel de base des données du 6 mars 2017.

Par ailleurs, 4 autres événements cliniques (qui n'étaient pas considérés comme des signaux) étaient suivis et évalués au cours de la période couverte par ce PSUR : affections cutanées

graves, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), décès et fluctuations de la glycémie (hypoglycémie). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié pour CZP concernant ces 4 événements.

Des modifications du PGR ont été réalisées durant la période couverte par le PSUR n°8 :

- le risque de réactivation du virus de l'hépatite B a été réévalué passant de « risque potentiel important » à « risque identifié important »,
- l'utilisation concomitante de DMARD autre que le méthotrexate a été supprimée de la rubrique « information importante manquante » comme suggéré par l'EMA dans le rapport d'évaluation du PSUR n°7. Ce point est toutefois toujours discuté dans la section du PGR relative au risque identifié important : « affections hépatobiliaires incluant hépatite, enzymes hépatiques élevées et cholestases ».
- l'utilisation à long terme du CZP dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale a été supprimée de la liste des informations manquantes, au vu des résultats de nouvelles études cliniques.
- la réintroduction du traitement par CZP après son arrêt chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale précoce fait l'objet d'une étude post-AMM toujours en cours. Cette étude vise à évaluer la nécessité d'une thérapie continue chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale afin de maintenir une réponse clinique ou une rémission dans le temps. Les résultats de cette étude ont été ajoutés comme information manquante.

Suite à l'évaluation du PSUR n°8, **trois nouveaux effets indésirables de fréquence rare, ont été identifiés** : aggravation des symptômes de dermatomyosite, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe. Ces événements sont associés à la classe des anti-TNF.

8.3.3 Plan de gestion des risques (PGR)

CIMZIA fait l'objet d'un PGR européen qui est associé à un suivi national de pharmacovigilance renforcé coordonné par le centre régional de pharmacovigilance de Nancy.

La version en vigueur du PGR (13.2) prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les mesures de minimisation des risques.

Une activité de pharmacovigilance de routine a été mise en place pour l'ensemble des risques importants identifiés et potentiels, ainsi que pour les informations manquantes. De plus, plusieurs études et registres sont en cours afin d'apporter des données sur certains événements du PGR à savoir :

- registre national sur les traitements biologiques ARTIS (RA0021) mené en Suède et visant à fournir des données de tolérance (comorbidités majeures) à court et long terme sur l'utilisation du CZP chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le rapport final a été soumis à l'EMA à l'automne 2018 ;
- registre observationnel RABBIT (RA0020) mené en Allemagne et ayant pour objectifs :
 - de décrire l'efficacité à long terme d'un traitement par médicament biologique, la durée du traitement, les motifs de changement de traitement et l'évolution de la maladie sous traitement,
 - d'évaluer les résultats à long terme des traitements biologiques par rapport aux DMARDs conventionnels,
 - de déterminer les coûts directs et indirects des traitements biologiques par rapports aux DMARDs conventionnels.

Le rapport final sera soumis à l'EMA en 2020 ;

- registre de patients NDB (RA005) mené aux Etats-Unis et ayant pour objectif d'obtenir des données de tolérance chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et recevant le CZP. Le rapport final a été soumis à l'EMA à l'automne 2018 ;
- étude longitudinale observationnelle BSRBR (RA0022) mené au Royaume-Uni chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par médicaments biologiques, ayant pour

objectif d'évaluer le risque associé au CZP sur les événements suivants : aplasie médullaire/pancytopenie/neutropénie, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, démyélinisation/névrite optique, réaction à l'injection/immunologique, tumeurs lymphoprolifératives, tumeurs, infarctus du myocarde/syndrome coronaire aigu, grossesse, embolie pulmonaire, infection grave, tuberculose, décès, affection/insuffisance hépatique, ulcère gastro-intestinal bas/saignement/perforation. Le rapport final est attendu le 31 mai 2019 ;

- registres OTIS (RA0023) aux Etats-Unis et RABBIT, BSRBR, permettant de réunir des données chez la femme enceinte ou allaitante. Les données seront détaillées au fur et à mesure dans les PSURs ;
- étude post-AMM de tolérance UP0038 (étude d'impact) visant à évaluer l'efficacité de la documentation à l'attention des médecins (guide prescripteur pour les risques liés aux infections, aux insuffisances cardiaques congestives et aux hypersensibilités) et des patients (carte d'alerte patient pour les risques liés aux infections, aux insuffisances cardiaques congestives, aux hypersensibilités, aux tumeurs, aux événements hépatobiliaires, aux événements hémorragiques graves et aux vaccins vivants). Les données de cette étude seront soumises au cours des mises à jour du PGR ;
- étude de phase IIb AS005 multicentrique, en 2 phases. Une phase ouverte non comparative (Partie a) suivi d'une phase randomisée en double aveugle vs placebo (Partie b) évaluant le maintien de la rémission chez des patients atteints de spondyloarthrite axiale traités par CZP. Cette étude permettait d'apporter des données supplémentaires concernant les informations manquantes « arrêt de traitement et réintroduction chez les patients présentant une spondyloarthrite axiale précoce ». Les résultats sont attendus pour Q3 2019.

Par ailleurs, un suivi particulier et une surveillance renforcée, dans le cadre de l'activité de pharmacovigilance, via des formulaires spécifiques sont également mis en place afin de mieux documenter les risques et les informations manquantes suivantes :

- risques importants identifiés :
 - toutes infections, incluant les tuberculoses et infections opportunistes graves,
 - tumeurs incluant les lymphomes, les leucémies, les carcinomes à cellules de Merkel, les lymphomes hépatospléniques à cellules T et les mélanomes.
- informations manquantes :
 - grossesse.

8.3.4 Données issue de RCP

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

- infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus)
- troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie),
- céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles,
- hypertension,
- nausées,
- hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques),
- éruption,
- pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection.

« Le taux d'incidence des nouveaux cas d'infection dans les essais cliniques contrôlés versus placebo dans le psoriasis était de 1,37 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 1,59 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections virales (notamment des infections par le virus de l'herpès). L'incidence des infections graves était de 0,02 par patient-année chez les patients traités par Cimzia. Aucune infection grave n'a été rapportée

chez les patients recevant le placebo. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps.
En dehors des cancers de la peau non-mélanomes, 9 cancers, dont 1 cas de lymphome, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans le psoriasis au cours desquelles 1 112 patients au total ont été traités, représentant 1 481 patients-année. »

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du CZP repose sur 3 études cliniques randomisées en double aveugle versus placebo, dont une comportait un groupe étanercept (la comparaison à l'étanercept était un objectif secondaire de l'étude), chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

Deux schémas thérapeutiques ont été étudiés pour le CZP en injection sous-cutanée : CZP 400 mg toutes les 2 semaines et CZP 200 mg après une dose de charge de CZP 400 mg aux semaines 0,2 et 4. L'étanercept était utilisé à la dose de 50 mg deux fois par semaines. Il n'y avait pas de placebo pour l'étanercept.

Les patients étaient traités pendant une phase initiale de 16 semaines et évalués à ce terme (réponse PASI 75) avant d'intégrer une phase d'entretien (jusqu'à la semaine 48) pour les répondeurs.

Dans les deux études versus placebo (CIMPASI 1 et 2), les traitements ont été évalués selon deux co-critères de jugement principaux hiérarchisés, réponse PASI 75 et réponse PGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi », échelle de 0 à 4) avec amélioration ≥ 2 catégories par rapport à l'inclusion, évalués à la semaine 16. La réponse PASI 90 et la variation du score de qualité de vie DLQI évalués à la semaine 16 étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Dans l'étude versus placebo et étanercept (CIMPACT), les traitements ont été évalués selon un seul critère de jugement principal, réponse PASI 75, évalué à la semaine 12, durée de traitement recommandée pour le traitement par étanercept. La réponse PGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 catégories par rapport à l'inclusion, et la réponse PASI 90 aux semaines 12 et 16 étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les études CIMPASI 1 et 2 ont inclus respectivement 234 et 227 patients randomisés selon un ratio 2 :2 :1 dans les groupes CZP 400 mg, CZP 200 mg et placebo. A l'inclusion, les patients avaient un PASI moyen de 19,8 et 18,6, une surface atteinte moyenne de 25,1 % et 21,7 % et un score DLQI moyen de 13,4 et 14,4 dans CIMPASI 1 et CIMPASI 2 respectivement.

Après 16 semaines de traitement, le CZP 400 mg et le CZP 200 mg ont été supérieurs au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux :

- **Les pourcentages de répondeurs PASI 75** ont été de :
 - CIMPASI 1 : 6,5 % dans le groupe placebo versus 75,8 % et 66,5 % dans les groupes CZP 400 mg et CZP 200 mg respectivement ($p < 0,001$ versus placebo)
 - CIMPASI 2 : 11,6 % dans le groupe placebo versus 82,6 % et 81,4 % dans les groupes CZP 400 mg et CZP 200 mg respectivement ($p < 0,001$ versus placebo)
- **Les pourcentages de répondeurs PGA** ont été de :
 - CIMPASI 1 : 4,2 % dans le groupe placebo versus 57,9 % et 47,0 % dans les groupes CZP 400 mg et CZP 200 mg respectivement ($p < 0,001$ versus placebo) dans l'étude CIMPASI 1
 - CIMPASI 2 : 2,0 % dans le groupe placebo versus 71,6 % et 66,8 % dans les groupes CZP 400 mg et CZP 200 mg respectivement ($p < 0,001$ versus placebo).

Le CZP 400 mg et le CZP 200 mg ont également été supérieurs au placebo sur les critères de jugements secondaires analysés selon une procédure hiérarchique ($p < 0,0001$) :

- **PASI 90 à la semaine 16** : pourcentages de répondeurs de 0,4 % dans le groupe placebo versus 43,6 % et 35,8 % dans les groupes CZP 400 mg et CZP 200 mg dans CIMPASI 1 et de 4,5 % dans le groupe placebo versus 55,4 % et 52,6 % dans les groupes CZP 400 mg et CZP 200 mg dans CIMPASI 2 ;

- **variation du score de qualité de vie DLQI (échelle de 0 à 30) évalués à la semaine 16 par rapport à l'inclusion** : différences de -6,0 à -6,8 dans les groupes CZP versus placebo.

L'étude CIMPACT a inclus 559 patients randomisés selon un ratio 3 :3 :3 :1 dans les groupes CZP 400 mg, CZP 200 mg, étanercept et placebo. A l'inclusion, les patients avaient un score PASI moyen de 20,9, une surface atteinte moyenne de 27,4 % et un score DLQI moyen de 14,0.

Après 12 semaines de traitement, le **pourcentage de répondeurs PASI 75** a été plus important dans les groupes CZP 400 mg (66,7 %) et CZP 200 mg (61,3 %) que dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Le CZP 400 mg et le CZP 200 mg ont également été supérieurs au placebo sur les critères de jugement secondaires analysés selon une procédure hiérarchique, notamment, la réponse PASI 75 à 16 semaines (74,7 % et 68,2 % dans les groupes CZP 400 mg et 200 mg versus 3,8 % dans le groupe placebo, $p < 0,0001$), réponse PGA à 16 semaines (58,4 % et 48,3 % versus 3,4 %, $p < 0,0001$) et la réponse PASI 90 à la semaine 16 (49,6 % et 39,8 % versus 0,3 %, $p < 0,0001$).

Selon la procédure hiérarchique, l'ensemble de ces tests étant significatifs en faveur du CZP 400 mg et du CZP 200 mg, il pouvait être procédé à la comparaison versus étanercept. Dans une 1^{ère} étape, la supériorité du CZP 400 g par rapport à l'étanercept a été démontrée en termes de réponse PASI 75 à la semaine 12 (53,3 % dans le groupe étanercept, soit une différence de 13,4 % significative en faveur du CZP 400 mg, $p = 0,0152$), ainsi que la non-infériorité du CZP 200 mg par rapport à l'étanercept (seuil de non infériorité de -10 %). Dans l'étape suivante de la hiérarchie, la supériorité du CZP 200 mg par rapport à l'étanercept sur la réponse PASI 75 à 12 semaines n'a pas été démontrée.

Le profil de tolérance du CZP chez les patients atteints de psoriasis en plaques n'est pas différent de celui observé dans les autres indications. Les principaux effets indésirables sont notamment des infections bactériennes et virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus), une hépatite, des céphalées et anomalies sensorielles, des nausées, des troubles des éosinophiles, des leucopénies, une hypertension.

Discussion :

Les études de phase III CIMPASI 1 et 2 et CIMPACT ont inclus des patients plutôt sévères avec un PASI 75 de l'ordre de 18-20 avec environ 1/4 de surface corporelle atteinte et une qualité de vie altérée (DLQI d'environ 14). La majorité de patients (70 %) avaient déjà reçu un traitement systémique pour leur psoriasis et environ 30 % avaient été traités précédemment par au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le MTX et la ciclosporine (sans antécédent de biothérapie). Les populations incluses sont, par conséquent, dans leur majorité, conformes à la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du psoriasis en plaques.

Les résultats de ces études ont montré la supériorité des deux schémas posologiques, CZP 400 mg toutes les deux semaines et CZP 200 mg (avec une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4), par rapport au placebo sur les différents critères de jugements étudiés (réponses PASI 75 et 90 et PGA) évalués à 16 semaines. L'AMM a retenu en première intention la dose de 200 mg après une dose de charge de 400 mg aux semaines 0,2 et 4. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante. Par ailleurs, dans les études CIMPASI 1 et 2, la démonstration de la supériorité du CZP 400 mg et 200 mg par rapport au placebo en termes de qualité de vie avec une diminution substantielle du score DLQI de l'ordre de 6 points.

Dans l'étude CIMPACT, le CZP a été comparé à l'étanercept, un autre anti-TNFα. La supériorité du CZP 400 mg a démontrée en termes de réponse PASI 75 à 12 semaines par rapport à l'étanercept mais pas celle du CZP 200 mg par rapport à l'étanercept. En revanche la non-infériorité du CZP 200 mg par rapport à l'étanercept a été démontrée en termes de réponse PASI 75 à 12 semaines. Il convient de noter qu'à 12 semaines, le CZP n'a pas encore atteint son maximum d'efficacité contrairement à l'étanercept. Par ailleurs, la réponse PASI 75 bien que classiquement utilisée pour évaluer les médicaments du psoriasis est peu contraignante.

La tolérance du CZP dans le psoriasis est similaire à celle connue dans les autres indications et sont caractéristiques des médicaments de la classe des anti-TNF α . Cependant, on ne dispose pas de données de tolérance au-delà de 48 semaines. Par conséquent des doutes subsistent, notamment en ce qui concerne les risques immunologiques et cancérogènes à long terme.

Le CZP n'a pas été comparé ni l'adalimumab, qui est actuellement recommandé comme anti-TNF α de première intention, ni aux derniers traitements du psoriasis de la classe des anti-interleukines qui ont des niveaux d'efficacité importants et qui ont démontré leur supériorité par rapport à l'étanercept.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact favorable du CZP sur la morbidité et la qualité de vie au même titre que les autres anti-TNF α .

En raison des phénomènes d'échappement et du caractère suspensif des traitements du psoriasis en plaques, il existe toujours un besoin thérapeutique. Le CZP contribue à la couverture de ce besoin thérapeutique au même titre que les autres traitements systémiques biologiques.

08.5 Programme d'études

Néant.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques. La photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) s'adresse aux formes modérées. La réponse à la photothérapie est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques. Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (2019)⁷, le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

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

⁷ Amatore F, Villani A-P, Tauber M et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. Journal European Academy of Dermato-Venerology (2019). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.15340>

données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au secukinumab et à l'ixekizumab.

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

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

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

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

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

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

CIMZIA est à réserver aux adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme.
- CIMZIA est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CIMZIA 200 mg est important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

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

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

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

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la qualité de la démonstration de la supériorité à 12 semaines du certolizumab pegol 400 mg toutes les deux semaines par rapport à l'étanercept et de la non-infériorité du certolizumab 200 mg toutes les deux semaines (avec une dose de charge de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4) par rapport à l'étanercept,
 - la démonstration de l'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie par rapport au placebo,
 - le besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
 - l'absence de comparaison aux anti-interleukines,
- la Commission considère que CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (anti-TNF α et anti-interleukines).

010.3 Population cible

La population cible de CIMZIA dans le psoriasis en plaques est définie par les patients adultes ayant une atteinte sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels.

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

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

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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

▶ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.