

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ENBREL 10, 25 et 50 mg,
HUMIRA 20 et 40 mg,
STELARA 45 et 90 mg,
COSENTYX 75, 150 et 300 mg**

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mars 2023

- Psoriasis en plaques
- Enfant et adolescent
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans leurs indications AMM respectives.****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Compte tenu du maintien de l'efficacité à moyen terme (S52) voire à long terme pour étanercept (5 ans) et de l'absence de nouveaux signaux de tolérance observés après plusieurs années d'utilisation, la Commission considère que désormais :

- ENBREL (étanercept) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie ;
- HUMIRA (adalimumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 4 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie ;
- STELARA (ustekinumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie ;
- COSENTYX (sécukinumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

Service médical rendu (SMR)	<p>Important dans l'indication de leurs AMM respectives.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ENBREL (étanercept) : « Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. » - HUMIRA (adalimumab) : « Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. » - STELARA (ustekinumab) : « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies. » - COSENTYX (sécukinumab) : « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique. »
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	<p>La population cible est estimée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ENBREL : entre 485 et 988 patients - HUMIRA : entre 557 et 1133 patients - STELARA : entre 1940 à 3951 patients - COSENTYX : entre 1940 à 3951 patients

Sommaire

1. Contexte	4
2. Indications	4
3. Posologie	5
4. Environnement médical	5
4.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
4.2 Prise en charge actuelle	6
4.3 Couverture du besoin médical	8
5. Synthèse des données	10
5.1 Données disponibles	10
5.2 ENBREL (étanercept)	10
5.3 HUMIRA (adalimumab)	11
5.4 STELARA (ustekinumab)	15
5.5 COSENTYX (sécukinumab)	16
6. Résumé & discussion	18
6.1 Rappel du contexte	18
6.2 Nouvelles données d'efficacité et de tolérance	18
7. Conclusions de la Commission	19
7.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
7.2 Comparateurs cliniquement pertinents	20
7.3 Service Médical Rendu	20
7.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
7.5 Population cible	23
7.6 Autres Recommandations de la Commission	24
8. Informations administratives et réglementaires	24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Il s'agit de la réévaluation des médicaments systémiques biologiques ayant une indication dans le psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent.

Dans le présent avis, les médicaments concernés sont :

- Les anti-TNF α étanercept (ENBREL), adalimumab (HUMIRA)
- L'anti IL-12/23 ustekinumab (STELARA) et,
- L'anti IL-17A sécukinumab (COSENTYX).

Ces médicaments ont obtenu une AMM avec des libellés d'indication différents :

- « Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. » (ENBREL),
- « Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. » (HUMIRA),
- « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies. » (STELARA),
- « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique. » (COSENTYX)

Lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités (SMR important) dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de psoriasis en plaques les plus sévères 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.

Le SMR avait été considéré comme insuffisant dans les autres situations cliniques.

Le périmètre de remboursement avait été restreint aux formes les plus sévères selon les mêmes critères que chez l'adulte, en raison des incertitudes sur le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme (notamment les risques infectieux, immunogène et cancérigène).

Après réévaluation, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, des traitements systémiques biologiques du psoriasis en plaques de l'adulte le 5 mai 2021 et le 11 juillet 2022, au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis la précédente évaluation, dont les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ 1 et 2 après 1 ans ou 3 ans de suivi, la Commission a considéré que le service médical rendu était devenu important dans l'ensemble de l'indication de leurs AMM respectives, chez l'adulte.

2. Indications

Spécialités	Indication dans le psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent
ENBREL (étanercept)	« Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. »

HUMIRA (adalimumab)	« Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. »
STELARA (ustekinumab)	« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies. »
COSENTYX (sécukinumab)	« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique. »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Environnement médical

4.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le psoriasis (toutes formes confondues) est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 4,42 % de la population générale en France¹.

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

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

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit fortement sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale). Le diagnostic chez l'enfant est souvent plus difficile que chez l'adulte car les formes débutantes sont souvent atypiques ou peu symptomatiques.

Epidémiologie

Chez l'enfant, la prévalence du psoriasis en plaques est comprise entre 0,1 % à l'âge de 1 an à 0,8 % à l'âge de 18 ans². Les formes débutant dans l'enfance sont généralement de plus mauvais pronostic.

¹Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016 ; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

²Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol.* 2014 Feb;31(1):8–13.

4.2 Prise en charge actuelle

Le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux.

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

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

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

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

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie chez l'adulte (SFD, 2019)³ les formes nécessitant un traitement systémique sont définies de la façon suivante :

- un psoriasis considéré comme « modéré à sévère », défini par un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle ou caractérisée par un score PASI > 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI > 10 ;
- un impact important sur la condition physique et sociale, ou sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;
- un psoriasis localisé mais qui ne peut être contrôlé par un traitement topique et qui est associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plante des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis).

Parmi les traitements systémiques non biologiques, l'AMM de la ciclosporine limite son utilisation aux adolescents à partir de 16 ans et le méthotrexate est utilisé hors AMM en pédiatrie. La toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant. La prescription de l'acitrétine fait l'objet d'un plan de prévention des grossesses.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés en 2^e ligne. On dispose des anti-TNF (étanercept, adalimumab), d'un anti-IL-12/23 (ustekinumab) et d'un anti-IL17 (sécukinumab). L'étanercept (ENBREL), l'ustekinumab (STELARA), sécukinumab (COSENTYX) ont une AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans.

Les recommandations de la SFD chez l'adulte, notamment en ce qui concerne la hiérarchisation d'utilisation de ces traitements, sont en cours d'actualisation.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

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

³ Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464-483.

Dans ses avis récents de mai 2021 et juillet 2022, la Commission recommandait que les médicaments biologiques soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, de l'enfant et de l'adolescent, 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.

→ Traitements médicamenteux

Dans le périmètre de l'évaluation, en considérant les AMM respectives des médicaments concernés, les traitements disponibles sont :

- dans les formes sévères de psoriasis en plaques, après échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie : ENBREL (étanercept), HUMIRA (adalimumab), STELARA (ustekinumab) et COSENTYX (sécukinumab) ;
- dans les formes modérées à sévères, après échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie : STELARA (ustekinumab) et COSENTYX (sécukinumab),
- dans les formes modérées à sévères, après échec des traitements topiques : COSENTYX (sécukinumab), SORIATANE (acitrétine), NEORAL (ciclosporine) et les médicaments à base de méthotrexate.

Il convient de noter que, concernant SORIATANE (acitrétine), l'acitrétine peut être utilisée chez l'enfant et l'adolescent avec des précautions importantes (plan de prévention des grossesses) et son AMM précise que du fait des effets indésirables sévères associés au traitement au long cours, sa prescription doit être limitée à 4 semaines.

Bien qu'étant reconnus comme des traitements du psoriasis en plaques de l'enfant dans les recommandations^{4,5,6,7}, le méthotrexate est utilisé hors AMM chez l'enfant et l'adolescent et l'AMM de la ciclosporine limite son utilisation aux adolescents de 16 ans et plus.

L'expérience du méthotrexate pour traiter le psoriasis de l'enfant est très limitée et les effets secondaires peuvent être sévères, comprenant notamment le risque de fibrose hépatique et médullaire⁴.

La ciclosporine est peu utilisée chez l'enfant dans cette indication. Elle doit être utilisée en cas d'échec des rétinoïdes, en cure courte étant donné sa néphrotoxicité, le risque d'hypertension artérielle et les risques encourus par l'immunodépression à long terme⁴.

Les conclusions de la Commission de la transparence concernant les médicaments ayant une AMM sont présentées dans le Tableau 1.

→ Comparateurs non médicamenteux

La photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants) et photothérapie UVB sont utilisées à des stades plus précoces de la maladie, néanmoins elle peut être utilisée uniquement chez l'adolescent et l'adulte.

⁴ Chabaut A et Viseux V. Société française de dermatologie pédiatrique. Prise en charge du psoriasis de l'enfant. Ann dermatol venerol 2010;137:408-415.

⁵ Menter A, Cordoro KM, Davis DMR et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol. 2020;82:161-201.

⁶ Belloni Fortina A, Bardazzi F, Berti S et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. Eur J Pediatr. 2017;176:1339-1354.

⁷ Eisert L, Augustin M, Bach S et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents - Short version part 2. J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17:959-973

4.3 Couverture du besoin médical

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

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation et résumé des conclusions de la Commission pour ces médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Traitements systémiques non biologiques					
Rétinoïde					
SORIATANE (acitrétine) <i>Arrow Génériques</i> <i>Et ses génériques</i>	Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	13/12/2017 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
Traitements systémiques biologiques					
Anti-TNFα					
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	09/09/2020 (inscription)	Important	2009 : ASMR IV dans la prise en charge des patients âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	Oui
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.	02/03/2016 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent.	Oui
Anti-interleukines					
STELARA (ustekinumab)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse	09/09/2020 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans.	Oui

<i>Janssen-Cilag</i>	insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.				
COSENTYX (sécukinumab) <i>Novartis Pharma SAS</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.	20/01/2021 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère des enfants et adolescents à partir de 6 ans.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5. Synthèse des données

5.1 Données disponibles

Les nouvelles données disponibles comportent :

- les nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance fournies pour les différents médicaments réévalués,
- les données actualisées de pharmacovigilance,
- des publications issues de la littérature.

5.2 ENBREL (étanercept)

5.2.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique depuis le précédent avis de la Commission (avis du 10/07/2019).

5.2.2 Tolérance

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issue d'un PSUR couvrant la période février 2019 – février 2020.

Ces données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance à l'exception de la maladie inflammatoire de l'intestin qui a été classée comme risque identifié mais non important.

PGR

Dans la dernière version du PGR d'ENBREL (adalimumab) (v7.4 du 31/12/2019) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Développement tumoral (lymphome et leucémie inclus)– Infections graves et opportunistes (tuberculose, légionellose, listeria et infections parasitaires incluses)– Syndrome lupique– Sarcoidose ou granulome– Réactions allergiques– Réactions indésirables cutanées sévères (dont Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermoïde toxique)– Vascularite systémique (dont vascularite ANCA positive)– Syndrome d'activation des macrophages– Troubles démyélinisants du SNC– Troubles démyélinisants du SNP (dont syndrome de Guillain Barré et polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique)– Anémie aplasique et pancytopenie– Pneumopathie interstitielle (dont fibrose pulmonaire)– Hépatite auto-immune– Événements hépatiques chez des patients atteints d'une hépatite virale (dont VHB et réactivation virale)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Maladie rénale auto-immune– Pemphigus– Sclérose latérale amyotrophique– Myasthénie grave– Encéphalite / Leuco encéphalomyélite– Insuffisance hépatique

	<ul style="list-style-type: none"> – Cirrhose hépatique et fibrose – Réactions hypertensives sévères – Issues indésirables de grossesse – Risque d'erreur médicamenteuse (stylo prérempli) – Risque d'infertilité masculine – Prise de poids
Informations manquantes	– NA

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les céphalées, les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description de certains effets indésirables.

Par rapport à la précédente version du RCP en vigueur au 21 décembre 2020, l'effet indésirable suivant a été ajouté : « céphalées » (très fréquent).

5.2.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle, l'étude Di Lernia, V. et al. publiée en 2019⁸, dont l'objectif était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité et la tolérance d'ENBREL (étanercept) dans une cohorte italienne d'enfants atteints de psoriasis sévère sur une période de traitement de 52 semaines et en vie réelle. S'agissant d'une étude italienne, cette étude ne sera pas présentée.

5.3 HUMIRA (adalimumab)

5.3.1 Données cliniques d'efficacité

Depuis le précédent avis de la Commission (02/03/2016), le laboratoire a fourni la publication de l'étude **Thaçi D. et al. (2019)**⁹. Il s'agit des résultats obtenus à la semaine 104 de l'étude d'extension de l'étude M04-717 chez des enfants (à partir de 4 ans) et adolescents atteints de psoriasis en plaques chronique sévère ayant comparé l'adalimumab au méthotrexate, soit 52 semaines de suivi supplémentaire par rapport à l'analyse principale déjà prise en compte par la Commission en 2016 (suivi maximal alors de 52 semaines). Compte tenu de la méthodologie (non comparative, biais d'attrition, pas de gestion de la multiplicité des tests) de cette étude, les résultats, exploratoires, sont présentés à titre d'information, aucune conclusion solide ne pouvant être tirée de ces données.

Pour rappel, l'étude initiale, d'une durée de 52 semaines, était constituée de 3 périodes :

- une période de traitement initiale de 16 semaines de traitement en double aveugle, puis
- une période d'arrêt de traitement de 20 semaines pour les patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et une réponse PGA 0/1 pendant laquelle, afin de détecter une perte de contrôle de la maladie, puis
- une période de retraitement de 16 semaines supplémentaire.

⁸ Di Lernia V, et al. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(3):217-219.

⁹ Thaçi, D. et al. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized, double-blind, phase III study. *Br. J. Dermatol* 2019;181:1177–1189.

Les patients avaient été randomisés dans l'un des groupes suivants :

- ADA 0,4 mg/kg (hors AMM) : adalimumab 0,4 mg/kg (dose maximale de 20 mg) en injection SC à 2 semaines d'intervalle puis toutes les 2 semaines.
- ADA 0,8 mg/kg : adalimumab 0,8 mg/kg (dose maximale de 40 mg) en injection SC à 2 semaines d'intervalle puis toutes les 2 semaines.
- MTX : méthotrexate 0,1 mg/kg/semaine PO (dose maximale de 7,5 mg/semaine). En fonction des résultats des tests sanguins, la dose pouvait être augmentée jusqu'à 0,4 mg/kg/semaine (dose maximale de 25 mg/kg) et selon la tolérance.

Tous les patients étaient complémentés en acide folique.

Durant ces 52 semaines de traitement, les patients pouvaient poursuivre l'étude en entrant dans une période d'extension de 52 semaines à différents moments :

- les patients non-répondeurs à S8 et S16 recevaient l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg (traitement en ouvert),
- les patients répondeurs à S16, sans perte de réponse durant la période d'arrêt de traitement de 20 semaines (à S36), poursuivaient l'étude en phase d'extension « sans traitement » et reprenaient de l'adalimumab en double aveugle au dosage attribué initialement lors de la randomisation (ou de l'adalimumab à la dose de 0,8 mg/kg pour les patients initialement dans le groupe méthotrexate) en cas de rechute,
- les patients répondeurs à S16, avec une perte de réponse durant la période d'arrêt de traitement de 20 semaines, ont été retraités avec de l'adalimumab en double aveugle durant la période de retraitement et ont poursuivi leur traitement en double aveugle durant la phase d'extension.

Résultats :

Pour rappel, à la semaine 26, les résultats avaient montré la supériorité de l'adalimumab par rapport au MTX sur la réponse PASI 75 à S16 (57,9 % versus 32,4 %, $p = 0,027$) mais pas sur la réponse PGA0/1 (60,5 % versus 40,5 % soit une différence de 20,0 %, NS).

Sur les 108 patients inclus dans la période d'extension de l'étude, 90 ont terminé l'étude et 18 patients (16,7 %) l'ont arrêté prématurément, principalement pour cause de « manque d'efficacité » ($n = 10$).

La majorité des patients a été traitée, selon le protocole, à la dose adalimumab 0,8 mg/kg (en ouvert ou en double-aveugle) indépendamment de leur groupe de traitement lors des phases initiales de l'étude : 59 patients ont été inclus dans le groupe en ouvert ADA 0,8 mg/kg (max. 40 mg), 24 dans le groupe en double-aveugle ADA 0,8 mg/kg (max. 40 mg), 10 patients dans le groupe en double-aveugle ADA 0,4 mg/kg (max. 20 mg) et 15 patients dans le groupe « sans traitement » (jusqu'à une potentielle rechute ou la fin du suivi de l'étude)

A la semaine 52, les pourcentages de répondeurs PASI 75 ont été respectivement de :

- 47,2 % dans le groupe ADA 0,4 (PIT¹⁰)/ADA 0,4 ou 0,8 (ELT¹¹) (versus 32,4 % à S16 dans le groupe ADA 0,4 (PIT)),
- 72,2 % dans le groupe ADA 0,8 (PIT)/ADA 0,8 (ELT) (versus 43,6 % à S16 dans le groupe ADA 0,8 (PIT)) et,
- 86,1 % dans le groupe MTX (PIT)/ADA 0,8 (ELT) (versus 57,9 % à S16 dans le groupe MTX (PIT)).

Les pourcentages de répondeurs PGA 0/1 ont été respectivement de :

¹⁰ PIT : période initiale de traitement

¹¹ ELT : extension à long terme

- 50,0 % dans le groupe ADA 0,4 (PIT)/ADA 0,4 ou 0,8 (ELT) (versus 41,0 % à S16 dans le groupe ADA 0,4 (PIT)),
- 55,6 % dans le groupe ADA 0,8 (PIT)/ADA 0,8 (ELT) (versus 60,5 % à S16 dans le groupe ADA 0,8 (PIT)) et,
- 75,0 % dans le groupe MTX (PIT)/ADA 0,8 (ELT) (versus 40,5 % à S16 dans le groupe MTX (PIT)).

5.3.2 Tolérance

Etude de Thaçi D. et al. (2019)

Au cours de la période d'extension à long terme, il a été observé un taux de 407,4 événements indésirables (EI) par 100 patient-années (soit 353 événements).

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 20 % des patients) ont été des rhinopharyngites et des céphalées. Des réactions au site d'injection ont également été rapportées chez 3,7 % des patients (4 sur 108 patients). Aucun développement tumoral n'a été rapporté.

Un cas de zona herpétique considéré comme potentiellement relié à l'adalimumab par les investigateurs a été rapporté chez un patient.

Des EI sévères ont été rapportés chez 9 patients (10,4 %). Ces événements ont conduit à l'arrêt de l'étude pour deux patients.

Au total, 18 patients ont arrêté de l'étude lors de la phase d'extension, dont 10 patients pour manque d'efficacité.

Durant cette période, 5 EIG ont été rapportés (5,8 % des patients), aucun n'était lié à une réaction allergique, ni à une infection.

Les infections observées ont été : 5 infections des voies respiratoires supérieures, 4 rhinopharyngites, 2 rhinites, 2 gripes, 2 pharyngites, 2 bronchites, 1 herpès oral, 1 gastroentérite, 1 otite et 1 infection urinaire.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni un PSUR couvrant la période janvier 2017 – décembre 2019.

Ces données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance.

PGR

Dans la dernière version du PGR d'HUMIRA (adalimumab) (v15.1 du 31/12/2019) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Infections graves – Tuberculose – Malignités – Troubles démyélinisants (incluant la sclérose en plaques, le syndrome de Guillain-Barré et la névrite optique) – Maladie à Bacille de Calmette et Guérin (BCG) après vaccination par le BCG chez des nourrissons ayant été exposés à HUMIRA (adalimumab) in utero
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Leuco-encéphalopathie multifocale progressive – Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible – Adénocarcinome du colon chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Patients immunodéprimés – Tolérance à long terme chez les patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans atteints de la maladie de Crohn – Traitement épisodique du psoriasis, de la RCH et l'AJI – Tolérance à long terme chez les patients pédiatriques atteints d'uvéite

- Tolérance à long terme chez les patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans atteints de RCH

Dans le cadre de son PGR, HUMIRA (adalimumab) fait l'objet de mesures additionnelles de réduction des risques (MARR), sous la forme de deux cartes de surveillance, l'une à destination des patients adultes et l'autre des patients pédiatriques. L'objectif de ces MARR est d'informer les patients et leur entourage des risques clés liés à l'utilisation d'HUMIRA en matière d'infections graves, de tuberculose, de troubles démyélinisants, de malignités et sur le risque de maladie à BCG chez les enfants exposés in utero à HUMIRA après vaccination par le vaccin BCG vivant atténué.

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques.

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description de certains effets indésirables. Par rapport à la précédente version du RCP en vigueur au 24 septembre 2015, l'effet indésirable suivant a été ajouté : « augmentation du poids » (fréquence indéterminée).

5.3.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni :

- l'étude **Phan, C. et al. (2019)**¹², observationnelle rétrospective dont l'objectif est de décrire les modalités d'utilisation des biothérapies chez les enfants et adolescents atteints de psoriasis en France.
- l'étude **Di Lernia, V. et al. (2019)**¹³, observationnelle, rétrospective dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'HUMIRA (adalimumab) dans une cohorte italienne d'enfants atteints de psoriasis sévère sur une période de traitement de 52. Cette étude observationnelle ayant été réalisée en Italie, elle ne sera pas décrite.

Etude de Phan, C et al. (2019)

Un total de 134 enfants et adolescents français traités pour un psoriasis a été inclus dans l'étude dont 44 patients traités par adalimumab en première ligne de traitement, majoritairement de sexe féminin (59,1 %). Dans cette population, l'âge moyen au diagnostic de psoriasis était de $6,4 \pm 3,9$ ans et l'âge moyen d'instauration du traitement biologique était de $11,9 \pm 3,5$ ans.

Les patients étaient atteints principalement de psoriasis en plaques (61,4 %, soit 27 patients), 1 patient était atteint de rhumatisme psoriasique (2,3 %) et 13 avaient un psoriasis unguéal (29,5 %).

Les lignes de traitement avant instauration d'un traitement biologique comprenaient les traitements systémiques utilisés en première intention dans la stratégie thérapeutique, soit l'acitrétine pour 31 patients (70,4 %), le MTX pour 20 patients (45,4 %), la ciclosporine pour 19 patients (43,2 %) et la photothérapie pour 13 patients (29,5 %).

Lors de l'instauration d'un traitement biologique, les scores moyens PASI et PGA étaient de 20,2 ± 16,2 et $3,5 \pm 0,9$, respectivement.

¹² Phan, C. et al. Biological treatments for paediatric psoriasis : a retrospective observational study on biological drug survival in daily practice in childhood psoriasis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV 33, 1984–1992 (2019).

¹³ Di Lernia, V. et al. Adalimumab in severe plaque psoriasis of childhood: A multi-center, retrospective real-life study up to 52 weeks observation. Dermatol. Ther. 32, e13091 (2019).

Parmi les patients traités par adalimumab, 64,7 % l'ont été en première ligne, et 35,3 % en deuxième, troisième ou quatrième ligne.

Concernant les arrêts de traitement dans le groupe adalimumab, le pourcentage a été de 20,4 % (n= 9/44) en 1^{re} ligne de traitement et de 33,3 % en 2^e ligne et plus de traitement (n = 8/21). Les motifs principaux d'arrêt de traitement ont été le manque d'efficacité initial, ainsi que la perte d'efficacité lors de l'étude.

5.4 STELARA (ustekinumab)

5.4.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité depuis le précédent avis de la Commission (avis du 09/09/2020).

5.4.2 Tolérance

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issues de deux PSUR couvrant la période janvier 2019 – décembre 2020.

Ces données ont conduit à l'identification d'un nouveau signal de tolérance qui a été confirmé : « vascularite d'hypersensibilité » et qui a fait l'objet d'une modification dans le RCP.

PGR

Dans la version du PGR de STELARA (ustekinumab) (v21.1 du 03/05/2021) les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Réactions graves d'hypersensibilité systémique- Paralysie faciale- Psoriasis pustuleux- Psoriasis érythrodermique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Infections graves, y compris infections mycobactériennes et salmonelloses- Tumeurs- Événements cardiovasculaires- Dépression grave, y compris tendances suicidaires- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)- Maladie thromboembolique veineuse- Exposition pendant la grossesse
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou de tuberculose- Utilisation chez les patients présentant une tumeur concomitante ou des antécédents de tumeur- Utilisation chez les patients ayant utilisé récemment ou utilisant en concomitance un traitement immunosuppresseur autre que MTX, 6-MP, AZA, 5-ASA et corticostéroïdes- Sécurité à long terme chez les patients psoriasiques pédiatriques âgés de 6 ans et plus- Impact à long terme sur la croissance et le développement des patients psoriasiques pédiatriques âgés de 6 ans et plus- Sécurité à long terme chez les patients adultes présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère- Sécurité à long terme chez les patients adultes présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des rhinopharyngites et des céphalées.

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description de certains effets indésirables.

5.5 COSENTYX (sécukinumab)

5.5.1 Efficacité

Depuis le précédent avis de la Commission (20/01/2021), le laboratoire a fourni les résultats à 52 semaines de l'étude A2311.

Pour rappel l'étude A2311 était une étude de phase III, ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose en comparaison avec un groupe placebo historique, sur la réponse PASI 75 et la réponse IGA 0/1 à la semaine 12, chez des enfants et adolescents (6-17 ans) atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. L'étude prévoyait une durée de traitement totale de 208 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme. Seules les données à la semaine 52 pour les deux doses de sécukinumab sont disponibles montrant le maintien des réponses cliniques observées à la semaine 12 (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats en termes de réponse PASI 75 et de réponse IGA 0/1 aux semaines 12 et 52 de l'étude A2311*.

	Sécukinumab à dose faible (N=42)	Sécukinumab à dose élevée (N= 42)
Semaine 12		
Réponse PASI 75, n (%)	39 (92,9)	39 (92,9)
Réponse IGA 0/1, n (%)	33 (78,6)	35 (83,3)
Semaine 52		
Réponse PASI 75, n (%)	37 (88,1)	38 (90,5)
Réponse IGA 0/1, n (%)	36 (85,7)	35 (83,3)

* méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les valeurs manquantes

5.5.2 Tolérance

Etudes cliniques

Le laboratoire a fourni les résultats de tolérance de l'étude A2311 maintenant disponibles pour la semaine 52.

Au cours de cette période, 65,5 % (55/84) des patients ont rapporté au moins un EI, avec une incidence similaire dans les groupes sécukinumab faible dose et forte dose.

Les EI les plus fréquents ont été :

- une rhinopharyngite : 21,4 % (9/42) dans le groupe sécukinumab faible dose et 14,3 % (6/42) dans le groupe sécukinumab forte dose.
- une acné : 11,9 % (5/42) dans le groupe sécukinumab faible dose et 2,4 % (1/42) dans le groupe sécukinumab forte dose.

Certains EI ont été suspectés liés au traitement : chez 14,3 % (6/42) patients du groupe sécukinumab faible dose et 23,8 % (10/42) du groupe sécukinumab forte dose.

Les EI ont été légers pour la plupart des patients (44/84), avec la même incidence dans les groupes faible et forte dose. Trois cas d'EI sévère ont été observés, dont 2 cas dans le groupe forte dose (une rhinopharyngite considérée comme liée au traitement et non grave, et un cas d'appendicite considérée comme liée au traitement et grave) et un cas dans le groupe faible dose (auto-mutilation intentionnelle considérée comme non liée au traitement et grave). Dans le groupe sécukinumab faible dose, un autre EI grave a été rapporté : une mononucléose infectieuse d'intensité légère qui n'a pas été considéré comme liée au traitement.

Il y a eu deux arrêts de traitement (2/84) consécutivement à un EI, tous dans le groupe sécukinumab forte dose, et aucun décès n'a été rapporté au cours des 52 semaines de suivi.

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issues du PSUR n°8 couvrant la période du 26 décembre 2019 au 25 décembre 2020. L'exposition cumulée au sécukinumab a été estimée à 680 470 patients-années depuis sa mise sur le marché dans le monde. En France, elle a été estimée à 28 982 patients-années au 31 décembre 2020. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté.

PGR

Le résumé des risques du PGR de COSENTYX (sécukinumab) (version 9.3 du 1^{er} décembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Infections / Infestations - Hypersensibilité
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs non spécifiées et malignes - Idées et comportements suicidaires - Événements indésirables majeurs cardio-vasculaires (MACE) - Réactivation hépatite B
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition foetale in utero - Données de tolérance au long terme

RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires hautes (17,7 %) (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas).

[...]

Plus de 18 000 patients ont été traités par sécukinumab dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale et autres pathologies auto-immunes), ce qui représente une exposition de 30 565 patient-années. Parmi ceux-ci, plus de 11 700 patients ont été exposés à sécukinumab pendant au moins un an. Le profil de sécurité de sécukinumab est le même pour toutes les indications.

[...]

Effets indésirables chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans présentant un psoriasis en plaques

La sécurité du sécukinumab a été évaluée dans deux études de phase III chez des patients pédiatriques présentant un psoriasis en plaques. La première étude (étude pédiatrique 1) était une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo portant sur 162 patients âgés de 6 à moins de 18 ans présentant un psoriasis en plaques sévère. La seconde étude (étude pédiatrique 2) était une étude menée en ouvert chez 84 patients âgés de 6 à moins de 18 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Le profil de sécurité observé dans ces deux études était identique à celui rapporté chez les patients adultes présentant un psoriasis en plaques. »

6. Résumé & discussion

6.1 Rappel du contexte

La Commission de la Transparence a entrepris la réévaluation de l'ensemble des traitements systémiques biologiques du psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant. Elle a déjà procédé à la réévaluation de l'ensemble des spécialités indiquées chez l'adulte (excepté BIMZELX, bimekizumab, examiné également le 15 mars 2023) et considère désormais que le service médical rendu par ces spécialités est devenu important dans l'ensemble de l'indication AMM de ses médicaments (avis du 5 mai 2021 et du 11 juillet 2022). Dans le présent avis, seuls sont concernés les médicaments avec une indication pédiatrique dans le psoriasis en plaques :

- les anti-TNF α étanercept (ENBREL), adalimumab (HUMIRA)
- l'anti IL-12/23 ustekinumab (STELARA) et,
- l'anti IL-17A sécukinumab (COSENTYX).

Ces médicaments ont obtenu une AMM avec des libellés d'indication différents :

- « Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. » (ENBREL),
- « Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. » (HUMIRA),
- « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies. » (STELARA),
- « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique. » (COSENTYX)

Lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant **les formes de psoriasis en plaques les plus sévères définies 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 et la photothérapie et ;**
- **une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.**

Le SMR avait été considéré comme insuffisant dans les autres situations cliniques.

Le périmètre de remboursement avait été restreint aux formes les plus sévères selon les mêmes critères que chez l'adulte, en raison des incertitudes sur le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme (notamment les risques infectieux, immunogène et cancérigène).

La réévaluation de ces médicaments s'effectue au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis le précédent examen de ces médicaments par la Commission.

6.2 Nouvelles données d'efficacité et de tolérance

Seules des nouvelles données cliniques ont été fournies pour l'étanercept et le sécukinumab :

- **Étanercept** : il s'agit des résultats obtenus à la semaine 104 de l'étude d'extension de l'étude M04-717 chez des enfants (à partir de 4 ans) et adolescents atteints de psoriasis en plaques

chronique sévère ayant comparé l'adalimumab au méthotrexate, soit 52 semaines de suivi supplémentaire. Ces données ont montré le maintien des réponses cliniques observées à la semaine 52 dans les groupes traités par étanercept et par MXT, toutefois, ces données sont à visée exploratoire sans comparaison statistique entre les groupes.

- **Sécukinumab** : il s'agit des résultats obtenus à la semaine 52 de l'étude A2311 de phase III, ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose en comparaison avec un groupe placebo historique, sur la réponse PASI 75 et la réponse IGA 0/1 à la semaine 12, chez des enfants et adolescents (6-17 ans) atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique. A noter que cette étude n'a pas inclus de patients français et que 60 % des patients étaient en échec des traitements topiques mais n'avaient pas reçu de traitements systémiques conventionnels, ce qui n'est pas conforme à la pratique actuelle en France mais qui est conforme avec l'AMM de COSENTYX (sécukinumab). Les résultats ont montré un maintien de la réponse clinique observée à 12 semaines pour les deux dosages de sécukinumab, toutefois, ces données sont à visée exploratoire sans comparaison statistique entre les groupes.

Selon les données nouvelles de tolérance issues des phases d'extension à long termes des études cliniques et les données actualisées de pharmacovigilance, le profil de tolérance de ces médicaments est globalement inchangé marqué principalement par des infections (surtout des rhinopharyngites et des infections des voies respiratoires supérieures) et des réactions au site d'injection. Les principaux risques importants à surveiller sont les infections pouvant être graves, les réactions d'hypersensibilité, les événements cardiovasculaires majeurs et le risque tumoral. On note également dans le PGR de COSENTYX (sécukinumab), comme risque important potentiel, des risques d'idées et de comportements suicidaires (cas observés chez l'adulte).

Globalement, le profil de tolérance de ces médicaments chez l'adolescent et l'enfant atteint de psoriasis en plaques est similaire à celui observé chez l'adulte dans cette indication.

7. Conclusions de la Commission

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

7.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu du maintien de l'efficacité à moyen terme (S52) voire à long terme pour étanercept (5 ans) et de l'absence de nouveaux signaux de tolérance observés après plusieurs années d'utilisation, la Commission considère que désormais :

- ENBREL (étanercept) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie ;
- HUMIRA (adalimumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 4 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie ;
- STELARA (ustekinumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie ;

- COSENTYX (sécukinumab) est un traitement systémique de 2e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1re ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

7.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 4.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 7.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 4.2.

7.3 Service Médical Rendu

7.3.1 ENBREL (étanercept)

- Le psoriasis en plaques 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.
- ENBREL (étanercept) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de l'altération importante de la qualité de vie et de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population,
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'impact démontré versus placebo sur le PASI 75, mais de l'absence de données comparatives robustes versus les alternatives disponibles,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient,

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

7.3.2 HUMIRA (adalimumab)

- Le psoriasis en plaques 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.
- HUMIRA (adalimumab) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 4 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de l'altération importante de la qualité de vie et de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population,
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'impact démontré versus méthotrexate sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 mais de l'absence de supériorité démontrée sur le pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient,

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

7.3.3 STELARA (ustekinumab)

- Le psoriasis en plaques 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.
- STELARA (ustekinumab) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de l'altération importante de la qualité de vie et de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population,

- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'impact attendu mais des données cliniques limitées chez l'enfant reposant sur des données descriptives d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétiques, mais confortées par les données cliniques et pharmacocinétiques chez l'adulte et l'adolescent,
 - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient,

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

7.3.4 COSENTYX (sécukinumab)

- Le psoriasis en plaques 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.
- COSENTYX (sécukinumab) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique suspensif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques chronique de l'enfant et de l'adolescent à partir de 6 ans en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{ère} ligne de traitement systémique non biologique ou éventuellement à la photothérapie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de l'altération importante de la qualité de vie et de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population,
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'impact démontrée versus placebo sur la réponse PASI 75 et sur la réponse IGA 0/1 mais de l'absence de données comparatives robustes versus les alternatives disponibles,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités HUMIRA (adalimumab), ENBREL (étanercept), STELARA (ustekinumab) et COSENTYX (sécukinumab) devient important dans l'indication de leurs AMM respectives.

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

Taux de remboursement proposé : 65 %

7.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

7.5 Population cible

La nouvelle population cible de ces médicaments est légèrement différente compte tenu des AMM respectives avec des libellés d'indication différents.

Les études européennes les plus récentes menées en Angleterre, en Allemagne et en Italie estiment la prévalence du psoriasis chez l'enfant entre 0,22 % et 0,7 % avant l'âge de 18 ans^{14,15,16,17,18}. La prévalence du psoriasis chez l'enfant augmente avec l'âge (0,1 % à l'âge de 1 an et 0,8 % à l'âge de 18 ans)¹⁷.

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence moyenne du psoriasis chez les 6 à 17 ans est de l'ordre de 0,35 %¹⁷ soit une population de 35 280 enfants en France (données INSEE 2023, 6-17 ans : 10,08 millions). Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70 %^{19,20,21,22} des cas de psoriasis, soit 19 404 à 24 696 enfants de 6 -17 ans atteints de psoriasis en plaques.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer chez l'enfant la prévalence du psoriasis en plaques sévère défini par un échec aux traitements systémiques non biologiques ou de la photothérapie.

Cependant, il peut être admis d'une part, que les formes modérées à sévères sont minoritaires, de l'ordre de 20 %^{23,24} soit 3881 à 4939 enfants de 6 à 17 ans. D'autre part, selon l'avis d'expert, chez l'adolescent, et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, la population des patients en échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie représenterait 50 à 60 % des enfants ayant une forme sévère. Par ailleurs, dans une enquête réalisée chez plus de 40 000 patients atteints de psoriasis (88 % de psoriasis en plaques), dont 1 % de moins de 18 ans²², environ 50 % des patients étaient peu ou pas satisfaits de leur traitement, ce pourcentage pouvant s'élever à près de 80 % de patients non satisfaits de leur traitement chez les patients ayant une forme sévère.

En appliquant une fourchette de 50-80 % de patients non satisfaits de leur traitement à la population des enfants de 6-17 ans (ou 4-17 ans pour HUMIRA), **les populations cibles de ces traitements peuvent être estimées entre :**

¹⁴ Augustin M, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015;231:35-40.

¹⁵ Cantarutti A, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatric Dermatology*. 2015;32:668-78.

¹⁶ Gelfand JM, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of Dermatology* 2005;141:1537-41.

¹⁷ Augustin M, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology* 2010;162:633-636.

¹⁸ Matusiewicz D, et al. Childhood psoriasis-an analysis of German health insurance data. *Pediatric Dermatology* 2014;31:8-13.

¹⁹ Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatrics International* 2006;48:526-30

²⁰ Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Internat J Dermatol* 2004;43:654-58

²¹ Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. *J EAVD* 2007;21:762-65

²² Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. *Nouvel. Dermatol* 2004;23:13-6

²³ Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S57-61

²⁴ Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patientmembership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4

- 1940 et 3951 patients pour STELARA et COSENTYX (formes modérées à sévères à partir de 6 ans),
- 485 et 988 patients pour ENBREL (forme sévère à partir de 6 ans),
- 557 et 1133 patients pour HUMIRA (forme sévère à partir de 4 ans).

7.6 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception pour l'ensemble des médicaments réévalués.

8. Informations administratives et réglementaires

→ ENBREL (étanercept)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 7 octobre 2021. Date d'examen et d'adoption : 15 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p>ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 flacons en verre - 4 seringues préremplies en verre avec 4 aiguilles avec 4 adaptateurs pour flacon avec 8 tampons alcoolisés (CIP : 34009 216 763 2 7) <p>ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles avec tampons alcoolisés (CIP : 34009 377 191 0 0) <p>ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 flacons en verre - 4 seringues préremplies en verre avec 4 aiguilles avec 4 adaptateurs pour flacon avec 8 tampons alcoolisés de 1 ml (CIP : 34009 360 649 9 7) <p>ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 stylos préremplis (MYCLIC) de 0,5 ml avec 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 110 1 7) <p>ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 seringues préremplies en verre avec aiguilles avec tampons alcoolisés de 1 ml (CIP : 34009 377 195 6 8) <p>ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 stylos préremplis de 1 ml avec 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 396 052 2 7)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : ENBREL 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 29/06/2011 ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 03/02/2000

	ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue préremplie : 26/09/2006 ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo prérempli : 18/12/2017 ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo prérempli : 16/07/2009 ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue préremplie : 26/09/2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AB01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

→ HUMIRA (adalimumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 octobre 2021. Date d'examen et d'adoption : 15 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	HUMIRA 20 mg, solution injectable en seringue préremplie – 2 seringues préremplies en verre de 0,2 ml avec tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 261 6 5) HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie (0,4 ml) – 2 seringues préremplies en verre de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés avec aiguilles (CIP : 34009 300 424 8 9) HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli (0,4 ml) – 2 stylos préremplis de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 300 426 8 7)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/03/2015 PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en pédiatrie, en ophtalmologie, en médecine interne et en rhumatologie Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en pédiatrie, en ophtalmologie, en médecine interne et en rhumatologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AB04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

→ STELARA (ustekinumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 septembre 2021. Date d'examen et d'adoption : 15 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	STELARA 45 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1) STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 374 848 9 3) STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CIP : 34009 374 849 5 4)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : – Chez l'adolescent à partir de 12 ans : 22/06/2015 – Chez l'enfant à partir de 6 ans et < 12 ans : 20/01/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en médecine interne et en rhumatologie Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en médecine interne et en rhumatologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AC05

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

→ COSENTYX (sécukinumab)

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 décembre 2022. Date d'examen et d'adoption : 15 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	COSENTYX 75 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 367 6 5) COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille (CIP : 34009 300 106 0 0) – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 1 7) COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml dans stylo pré-rempli avec aiguille (CIP : 34009 300 106 2 4) – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml dans stylo pré-rempli avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 3 1) COSENTYX 150 mg, poudre pour solution injectable – 1 flacon en verre (CIP : 34009 300 105 9 4)

	<p>COSENTYX 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 163 6 1)</p> <p>COSENTYX 300 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 163 7 8)</p>
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/01/2015 PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : en dermatologie, en médecine interne, en pédiatrie et en rhumatologie Médicament d'exception
Code ATC	L04AC10

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire