

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 octobre 2017***Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017  
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 25 octobre 2017.***calcipotriol/bétaméthasone****ENSTILAR 50 microgrammes/0,5 mg/g, mousse cutanée****B/1 flacon de 60 g (CIP : 34009 300 749 8 5)**

Laboratoire LEO PHARMA

Code ATC	<b>D05AX52 (Médicaments contre le psoriasis)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données disponibles qui démontrent la supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone sous forme mousse versus cette même association sous les formes pommades et gel, sur un critère de jugement clinique</li> <li>- et au regard de la quantité d'effet supplémentaire modeste sur le pourcentage de succès selon le score IGA, de l'ordre de 10 à 15 % selon la forme,</li> </ul> <p>ENSTILAR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (à savoir DAIVOBET gel, DAIVOBET pommade et XAMIOL gel).</p>
<b>ISP</b>	ENSTILAR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique par rapport à la prise en charge actuelle du psoriasis.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>ENSTILAR, association fixe d'un dermocorticoïde et d'un analogue de la vitamine D3, sous forme de mousse, est la forme à privilégier en traitement de première ou de deuxième intention après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde) dans le traitement du psoriasis.</p> <p>La durée de traitement recommandée est de 4 semaines.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée ; rapporteur : Danemark) : 21/11/2016  Le laboratoire s'est engagé à mener une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi au long cours (cf. rubrique 8.4). L'AMM comporte un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	D Médicaments dermatologiques D05 Médicaments contre le psoriasis D05A Médicaments contre le psoriasis à usage topique D05AX Autres médicaments contre le psoriasis à usage topique D05AX52 Calcipotriol, associations

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de ENSTILAR 50 microgrammes/0,5 mg/g, mousse cutanée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ENSTILAR est indiqué dans le traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes. Il s'agit d'une nouvelle spécialité associant un analogue de la vitamine D3, le calcipotriol, avec un corticoïde, le dipropionate de bétaméthasone, sous la forme mousse cutanée.

Actuellement, il existe d'autres spécialités ayant l'AMM dans la même indication et associant ces deux principes actifs. Ces spécialités sont sous les formes galéniques gel (DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g et XAMIOL 50 µg/0,5 mg/g) et pommade (DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« **Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes.** »

## 04 POSOLOGIE

« ENSTILAR doit être appliqué une fois par jour sur les lésions. La durée de traitement recommandée est de 4 semaines.

La dose maximale journalière d'ENSTILAR ne doit pas dépasser 15 g. Cela signifie qu'un flacon de 60 g doit durer au moins 4 jours. 15 g correspondent à la quantité délivrée par le flacon si on appuie en continu sur le bec diffuseur pendant environ 1 minute. Une application de deux secondes délivre approximativement 0,5 g. Pour information, 0,5 g de mousse doit couvrir une surface de peau correspondant à peu près à la main d'un adulte.

En cas d'utilisation d'autres produits topiques contenant du calcipotriol en plus d'ENSTILAR, la dose totale de produits contenant du calcipotriol ne doit pas dépasser 15 g par jour.

La surface corporelle totale traitée ne doit pas dépasser 30 %.

#### Populations particulières

##### Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité d'ENSTILAR chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères n'ont pas été évaluées.

##### Population pédiatrique

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

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le psoriasis est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 à 3 % de la population générale en France.

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

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

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et apremilast et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, les anti-TNF $\alpha$  et l'ustekinumab, un inhibiteur des interleukines IL-12/IL-23 et les inhibiteurs des interleukines IL-17 sécukinumab et ixékisumab.

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.

Le besoin est donc partiellement couvert. Il existe cependant un besoin médical à disposer de nouveaux traitements efficaces sur les phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication et d'intolérance aux traitements disponibles.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il s'agit des autres spécialités à base de calcipotriol et dipropionate de bétaméthasone en association fixe, destinées à une utilisation topique.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>DAIOBET 50 µg/0,5 mg/g, gel applicateur</b> <i>Leo Pharma</i>	- Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes. - Traitement topique des plaques de psoriasis vulgaire léger à modéré en dehors du cuir chevelu chez les adultes.	03/06/2015 (INS)	Important	DAIOBET, gel applicateur n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DAIOBET sans applicateur.	Oui
<b>DAIOBET 50 µg/0,5 mg/g, pommade</b> <i>Leo Pharma</i>	Traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire), relevant d'un traitement topique chez les adultes.	23/04/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
<b>XAMIOL 50 µg/0,5 mg/g, gel</b> <i>Leo Pharma</i>	Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.	23/04/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui

Les préparations topiques à base de corticoïdes, de dérivés de la vitamine A et d'analogues de la vitamine D3 sont aussi des comparateurs pertinents.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Europe	Oui	Idem AMM française
USA	Oui	Idem AMM française
Canada	Oui	Idem AMM française
Suisse	Oui	Idem AMM française

Les données de prise en charge de la spécialité ENSTILAR sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	OUI/NON Si non pourquoi	Populations Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	Évaluation en cours	
Espagne	Évaluation en cours	
Italie	Évaluation en cours	
République Tchèque	Oui	Indication de l'AMM
Danemark	Oui	Indication de l'AMM
Finlande	Non	
Irlande	Oui	Indication de l'AMM
Norvège	Non	
Pologne	Non	
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Suisse	Oui	Indication de l'AMM

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité ENSTILAR, le laboratoire a fourni les études cliniques suivantes :

- 3 études pivot ayant fondé l'AMM :
  - une étude de phase III (étude PSO-FAST<sup>1</sup>) de supériorité versus placebo ;
  - deux études de phase II de supériorité :
    - étude 90100-7<sup>2</sup> versus calcipotriol et bétaméthasone chacun en monothérapie sous les formes mousse
    - étude 90100-35<sup>3</sup> versus l'association calcipotriol/bétaméthasone sous la forme pommade.
- une étude de phase III de supériorité versus l'association calcipotriol/bétaméthasone en gel (étude PSO-ABLE<sup>4</sup>)
- une étude versus bétaméthasone sous forme d'emplâtre (étude LP0053-12227<sup>5</sup>).

<sup>1</sup> Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P et al. ; Efficacy and Safety of Calcipotriene plus Betamethasone dipropionate aerosol foam in patients with psoriasis vulgaris – a randomized phase III study (PSO-FAST). JDD 2015;14:1468-77

<sup>2</sup> Lebowhl M, Tying S, Bukhalo M et al. ; Fixed combination aerosol foam calcipotriene plus betamethasone dipropionate is more efficacious than cal or db aerosol foam alone for psoriasis vulgaris – a randomized phase 2 study. JCAD 2016; 9: 34-41

<sup>3</sup> Koo J, Tying S, Werschler W et al. ; Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – a randomized phase II study. J Dermatolog Treat 2016; 27:120-7

<sup>4</sup> Paul C, Stein Gold L, Cambazard F et al. ; Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris : randomized, controlled PSO-ABLE study. JEADV 2017; 31 : 119-126

<sup>5</sup> Queille-Roussel C, Rosen M, Clonier F et al. ; Efficacy and Safety of Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam Compared with Betamethasone 17-Valerate-Medicated Plaster for the Treatment of Psoriasis. Clin Drug Investig 2017; 37:355-361

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etudes pivot

	Etude PSO-FAST	Etude 90100-7	Etude 90100-35
<b>Objectif principal</b>	Comparer l'association calcipotriol/bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g en mousse au placebo chez des patients ayant un psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres.	Comparer l'association calcipotriol/bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g en mousse au calcipotriol et à la bétaméthasone en monothérapie chez des patients ayant un psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres.	Comparer l'association calcipotriol/bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g en mousse à l'association calcipotriol/bétaméthasone pommade chez des patients ayant un psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres.
<b>Méthode</b>	Etudes de supériorité, prospectives, randomisées, comparatives en groupes parallèles, multicentriques. <u>Les études PSO-FAST et 90100-7 ont été réalisées en double-aveugle tandis que l'étude 90100-35 a été réalisée en simple-aveugle (investigateur masqué).</u>		
<b>Dates et lieux</b>	Etudes réalisées aux Etats-Unis		
	27 centres Du 17 juin 2013 au 2 octobre 2013.	28 centres Du 7 mai 2012 au 10 octobre 2012.	35 centres Du 10 mai 2012 au 19 septembre 2012.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>- psoriasis vulgaire depuis au moins six mois affectant le tronc et/ou les membres (<u>et le cuir chevelu pour l'étude 90100-7</u>) nécessitant un traitement d'au maximum 90 g du traitement à l'étude par semaine.</li> <li>- psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres (<u>et le cuir chevelu pour l'étude 90100-7</u>) atteignant 2 à 30 % de la surface corporelle</li> <li>- score IGA<sup>6</sup> d'au moins 2 à la randomisation</li> <li>- score m-PASI<sup>7</sup> d'au moins 2 à la randomisation</li> </ul>		
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement systémique anti-psoriasique ou traitement systémique ayant un effet possible sur le psoriasis vulgaire (corticoïdes, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et autres immunosuppresseurs)</li> <li>- PUVA thérapie ou thérapie par UVB respectivement dans les 4 et 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- anti-psoriasiques topiques (excepté les émoullients) dans les 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- traitement topique de la face et des plis cutanés par corticoïdes, analogues de la vitamine D ou shampooings dans les 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- traitement topique du cuir chevelu par corticoïdes, analogues de la vitamine D ou shampooing dans les 2 semaines avant la randomisation (<u>étude PSO-FAST et étude 90100-35 uniquement</u>)</li> <li>- psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique.</li> <li>- troubles du métabolisme calcique avec hypercalcémie, insuffisance rénale ou hépatique sévère</li> <li>- femmes enceintes ou allaitantes</li> </ul>		

<sup>6</sup> IGA (« Investigator Global Assessment ») : le score IGA est un score de sévérité du psoriasis évalué par l'investigateur et déterminé sur une échelle de sévérité de 0 (= aucune lésion) à 4 (= lésion sévère) points. L'échelle des scores IGA figure en annexe du document.

<sup>7</sup> Le score m-PASI (modified Psoriasis Area Severity Index) est un score dérivé du score PASI définissant l'étendue et la sévérité du psoriasis. Il s'agit d'un index composite prenant en compte les mesures de l'aspect des lésions (érythème, infiltration, et desquamation) et la surface des lésions dans 3 régions corporelles (tronc, membres supérieurs et membres inférieurs) à la différence du score PASI qui prend en compte également la région de la tête et du cou. L'échelle des scores m-PASI est une échelle de sévérité allant de 0 (absence de psoriasis) à 64,8 (sévérité maximale). Il est à noter que pour l'étude 90100-7, le cuir chevelu a également été comptabilisé comme région corporelle aboutissant à une échelle de sévérité allant de 0 (absence de psoriasis) à 68,4 (sévérité maximale).

	Etude PSO-FAST	Etude 90100-7	Etude 90100-35
<b>Déroulement de l'étude et traitements administrés</b>	Schéma de randomisation et stratification		
	3:1 Stratification selon le centre investigateur	1:1:1 Stratification selon la sévérité du psoriasis (score IGA) à l'inclusion	3:1:3:1 Stratification selon la sévérité du psoriasis (score IGA) à l'inclusion
	Groupes de traitement		
	- calcipotriol /bétaméthasone 50 µg /0,5 mg/g mousse, - placebo mousse.	- calcipotriol /bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g mousse, - calcipotriol 50 µg/g mousse, - bétaméthasone 0,5 mg/g mousse	- calcipotriol /bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g mousse, - placebo mousse, - calcipotriol /bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g pommade, - placebo pommade
	Les traitements ont été administrés 1 fois/jour		
Une période de « wash-out » de 28 jours a précédé la randomisation. Les patients ont été traités durant une période de 4 semaines. Les traitements par calcipotriol/bétaméthasone et bétaméthasone ont été appliqués sur les plaques de psoriasis du tronc et des membres dans la limite de 90 g/semaine (les traitements ont été également appliqués sur le cuir chevelu dans l'étude 90100-7). A l'issue de cette période de traitement, les patients ont été suivis durant 14 jours.			
<b>Critère de jugement principal</b>	Pourcentage de succès à la semaine 4 sur les plaques de psoriasis du tronc et des membres défini par un score IGA <sup>6</sup> - <b>de 0 (= Aucune lésion) ou 1 (= Quasi-aucune lésion) chez les patients dont l'IGA à l'inclusion était de 3 (= Modéré) ou 4 (= Sévère)</b> - <b>de 0 (= Aucune lésion) chez les patients dont l'IGA à l'inclusion était de 2 (= Léger)</b>		
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	score m-PASI <sup>7</sup> à la semaine 4 et à la semaine 1	<u>Principal critère de jugement secondaire</u> : - pourcentage de succès selon le score IGA sur les plaques de psoriasis du tronc et des membres à la semaine 1  <u>Autres critères de jugement</u> : - scores m-PASI sur les plaques de psoriasis du tronc et des membres à la semaine 4 et à la semaine 1 - réponse m-PASI-50 et m-PASI-75 <sup>8</sup> à la semaine 4 et à la semaine 1 - score IGA du cuir chevelu à la semaine 4 et à la semaine 1	- pourcentage de succès selon le score IGA à la semaine 1 - scores m-PASI à la semaine 4 et à la semaine 1 - scores m-PASI-50 et m-PASI-75 à la semaine 4 - score TSQM <sup>9</sup> à la semaine 4
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 95 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 400 patients dans la population ITT pour démontrer la supériorité du co-critère principal avec des pourcentages de succès attendu de 45 à 55 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 8 % dans le groupe placebo.	Avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 83 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 300 patients dans la population ITT pour démontrer la supériorité du co-critère principal avec des pourcentages de succès attendu de 50 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 30 % dans les groupes calcipotriol et bétaméthasone.	Avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 80 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 400 patients dans la population ITT avec des pourcentages de succès attendu de 67 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 50 % dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone pommade.

<sup>8</sup> Les réponses m-PASI-50 et m-PASI-75 montrent respectivement une diminution d'au moins 50 % et 75 % du score m-PASI initial.

<sup>9</sup> Le questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) est un auto-questionnaire qui évalue la satisfaction des patients selon quatre dimensions : satisfaction en termes d'efficacité (3 questions), d'événements indésirables (5 questions) de commodité (3 questions) et de satisfaction générale (3 questions). Le score de chaque dimension est compris entre 0 et 100 et plus le score est élevé plus la satisfaction est grande.

	Etude PSO-FAST	Etude 90100-7	Etude 90100-35
Analyse statistique	Analyse principale de supériorité réalisée sur la population ITT par un test de Cochran-Mantel-Haenszel. Pour chaque donnée imputée, le test d'homogénéité Breslow-Day était calculé pour tester l'homogénéité des Odds ratio entre les centres groupés.	Analyse principale de supériorité réalisée sur la population ITT par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.	Analyse principale de supériorité réalisée sur la population ITT par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.
	Analyse des critères secondaires réalisée sur la population ITT. Les scores m-PASI à la semaine 4 et à la semaine 1 ont été testés hiérarchiquement.	Analyse des critères secondaires réalisée sur la population ITT sans séquence hiérarchique.	Analyse des critères secondaires réalisée sur la population ITT sans séquence hiérarchique par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.
	Méthodes d'imputation des données manquantes		
	Imputations multiples	LOCF ( <i>Last Observation Carried Forward</i> )	

## ► Résultats de l'étude PSO/FAST versus placebo

### Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 426 patients a été inclus dont 323 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 103 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 3 % dont 2 % de perdus de vue et 1 % sur décision du patient.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion.

L'âge moyen des patients était de 50 ans et 59 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du psoriasis vulgaire était de 15,9 ans et la surface moyenne atteinte était de 7,5 %. Le score m-PASI moyen était de 7,5 à la randomisation.

A l'inclusion, 74,9 % des patients avaient un psoriasis modéré (score IGA 3) et 15,3 % un psoriasis léger (score IGA 2). Le pourcentage de patients ayant un psoriasis sévère (score IGA 4) était de 9 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone et 13 % dans le groupe placebo.

Concernant les antécédents de traitement :

- 24 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) antipsoriasique ;
- 75 % avaient reçu un traitement topique par corticoïdes ;
- 16 % avaient reçu un traitement topique associant un corticoïde et un analogue de la vitamine D3.

### Critère de jugement principal

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse par rapport au placebo mousse, a été démontrée sur le taux de succès selon le score IGA à la semaine 4 (population ITT) : **53,3 % versus 4,8 %, OR = 30,27 (IC<sub>95%</sub> = [9,72 ; 94,30], p < 0,001)**

### Critères de jugement secondaires (voir Tableau 1)

Les scores m-PASI à la semaine 4 et à la semaine 1 ont été testés selon une séquence hiérarchique. En l'absence de séquence hiérarchique pour l'analyse des autres tests, les données sur les critères secondaires « scores m-PASI-50 » et « score m-PASI-75 » sont à visée exploratoire.

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus placebo mousse a été démontrée, sur les critères secondaires suivants (population ITT) :

- score m-PASI à la semaine 4
- score m-PASI à la semaine 1
- score m-PASI-50 à la semaine 4

- score m-PASI-75 à la semaine 4

**Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT – imputations multiples)**

Critères de jugement secondaires	Calcipotriol/bétaméthasone mousse (n = 323)	Placebo (n = 103)
Score m-PASI moyen à la semaine 4	2,04	5,33
Différence**, IC <sub>95%</sub> p	-3,28 [-3,90 ; -2,67] <b>&lt; 0,001</b>	
Score m-PASI moyen à la semaine 1	4,66	5,93
Différence**, IC <sub>95%</sub> p	-1,27 [-1,76 ; -0,78] <b>&lt; 0,001</b>	
Pourcentage de répondeurs m-PASI-50 à la semaine 4, n(%)	266 (82,3)	29 (28,0)
Odds ratio* IC <sub>95%</sub> p	13,94 [7,56 ; 25,73] <b>&lt; 0,001</b>	
Pourcentage de répondeurs m-PASI-75 à la semaine 4, n(%)	171 (52,9)	8 (8,2)
Odds ratio* IC <sub>95%</sub> p	14,87 [6,50 ; 33,98] <b>&lt; 0,001</b>	

IC<sub>95%</sub> = intervalle de confiance à 95 %

\*Odds ratio calculé selon la méthode de Maentel-Haenszel ajustée selon les centres investigateurs.

\*\*Différence ajustée selon les centres investigateurs et les scores m-PASI à l'inclusion par analyse de la covariance

## ► Résultats de l'étude 90100-7 versus calcipotriol et versus bétaméthasone en mousse

### Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 302 patients a été inclus dont 100 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 101 dans le groupe calcipotriol et 101 dans le groupe bétaméthasone.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 7 % dont 4 % de perdus de vue, 1,3 % ayant eu des événements indésirables et 1 % sur décision du patient.

Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes à l'inclusion.

L'âge moyen des patients était de 49 ans et 56 % des patients étaient des hommes. La durée moyenne du psoriasis vulgaire était de 16,4 ans et la surface moyenne atteinte était de 7,1 % pour le tronc et les membres. Le score m-PASI moyen d'atteinte du tronc et des membres était de 7,6 à la randomisation.

À l'inclusion, 76,2 % des patients avaient un psoriasis modéré (score IGA 3) et 10 % avaient un psoriasis sévère (score IGA 4).

Le pourcentage de patients ayant un psoriasis léger (score IGA 2) était de 11 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 16 % dans le groupe bétaméthasone et 14 % dans le groupe calcipotriol.

Concernant les antécédents de traitement :

- les pourcentages de patients qui avaient reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) antipsoriasique étaient de 17 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 28 % dans le groupe bétaméthasone et 27 % dans le groupe calcipotriol.
- les pourcentages de patients qui avaient reçu un traitement topique par corticoïdes étaient de 57 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 62 % dans le groupe bétaméthasone et 64 % dans le groupe calcipotriol.

- les pourcentages de patients qui avaient reçu un traitement topique associant un corticoïde et un analogue de la vitamine D3 étaient de 19 % respectivement dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone et bétaméthasone et 33 % dans le groupe calcipotriol.

### **Critère de jugement principal**

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse par rapport aux composants de l'association en monothérapie a été démontrée sur le taux de succès selon le score IGA à la semaine 4 (population ITT) :

- calcipotriol/bétaméthasone mousse versus bétaméthasone : **45 % versus 30,7 %, OR = 1,81 (IC<sub>95%</sub> = [1,00 ; 3,26], p = 0,047)**
- calcipotriol/bétaméthasone mousse versus calcipotriol : **45 % versus 14,9 %, OR = 4,34 (IC<sub>95%</sub> = [2,16 ; 8,72], p < 0,001).**

### **Critères de jugement secondaires (voir Tableau 2)**

En l'absence de séquence hiérarchique des tests pour l'analyse des critères de jugement secondaires, ceux-ci sont à visée exploratoire.

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus les composants de l'association en monothérapie a été démontrée sur les critères secondaires suivants (population ITT) :

- score m-PASI à la semaine 4
- score m-PASI-50 à la semaine 4.

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse sur le score m-PASI-75 à la semaine 4 a été démontrée versus calcipotriol en monothérapie seulement (population ITT).

**Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT – LOCF)**

<b>Critères de jugement secondaires</b>	<b>Calcipotriol/ bétaméthasone mousse (n = 100)</b>	<b>Bétaméthasone (n = 101)</b>	<b>Calcipotriol (n = 101)</b>
<b>Pourcentage de succès selon le score IGA à la semaine 1, n(%)</b>	6 (6,0)	4 (4,0)	2 (2,0)
Odds Ratio IC <sub>95%</sub> p*		1,61 [0,44 ; 5,95] NS	3,14 [0,57 ; 17,39] NS
<b>Score m-PASI moyen à la semaine 4</b>	2,37	3,37	4,39
Différence** IC <sub>95%</sub> p		-1,19 [-1,80 ; 0,59] <b>&lt; 0,001</b>	-2,03 [-2,63 ; 1,43] <b>&lt; 0,001</b>
<b>Pourcentage de répondeurs m-PASI-50 à la semaine 4, n(%)</b>	80 (80,0)	60 (59,4)	44 (43,6)
Odds ratio* IC <sub>95%</sub> p		2,68 [1,39 ; 5,14] <b>0,003</b>	5,15 [2,69 ; 9,88] <b>&lt; 0,001</b>
<b>Pourcentage de répondeurs m-PASI-75 à la semaine 4, n(%)</b>	49 (49,0)	34 (33,7)	18 (17,8)
Odds ratio* IC <sub>95%</sub> p		1,73 [0,97 ; 3,09] NS	4,21 [2,14 ; 8,27] <b>&lt; 0,001</b>

IC<sub>95%</sub> = intervalle de confiance à 95 %

\*Odds ratio calculé selon la méthode de Maentel-Haenszel ajustée selon les centres investigateurs.

\*\*Différence ajustée selon les centres investigateurs et les scores m-PASI à l'inclusion par analyse de la covariance

## ► Résultats de l'étude 90100-35 versus calcipotriol/bétaméthasone pommade et versus placebo

### Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 376 patients a été inclus dont 141 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone, 135 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade et 100 dans les groupes placebo.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 4,8 % dont 2,1 % de perdus de vue, 0,3 % ayant eu des événements indésirables et 1,3 % sur décision du patient.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

L'âge moyen était de 50 ans et 62 % des patients étaient des hommes.

La durée moyenne du psoriasis vulgaire était de 16 ans et la surface moyenne atteinte était de 7,5 %. Le score m-PASI moyen était de 6,8 à la randomisation

A l'inclusion, 77,7 % des patients avaient un psoriasis modéré (score IGA : 3), 16,8 % un psoriasis léger (score IGA 2) et 5,6 % un psoriasis sévère (score IGA 4).

Concernant les antécédents de traitement :

- le pourcentage de patients qui avaient reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) antipsoriasique a été de 17 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 22 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade, 14 % dans le groupe placebo mousse et 20 % dans le groupe placebo pommade.
- le pourcentage de patients qui avaient reçu un traitement topique par corticoïdes a été de 60 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 58 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade, 49 % dans le groupe placebo mousse et 53 % dans le groupe placebo pommade.
- le pourcentage de patients qui avaient reçu un traitement topique associant un corticoïde et un analogue de la vitamine D3 a été de 30 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 19 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade et 26 % dans les groupes placebo.

### Critères de jugement principaux

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse par rapport à l'association calcipotriol/bétaméthasone pommade a été démontrée sur le taux de succès selon le score IGA à la semaine 4 (population ITT) : **54,6 % versus 43,0 %, OR = 1,7 (IC<sub>95%</sub> = [1,1 ; 2,8], p = 0,025)**

### Critères de jugement secondaires (voir Tableau 3)

En l'absence de séquence hiérarchique des tests, les données sur ces critères secondaires sont à visée exploratoire.

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus calcipotriol/bétaméthasone pommade a été démontrée uniquement sur le score m-PASI à la semaine 4.

**Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITT – LOCF)**

Critère de jugement secondaire	Calcipotriol/bétaméthasone mousse (n = 141)	Calcipotriol/bétaméthasone pommade (n = 135)
Pourcentage de succès selon le score IGA à la semaine 1, n (%)	5 (3,6)	8 (6,1)
Odds Ratio, IC <sub>95%</sub> p	0,5 [0,2 ; 1,7] NS	
Score m-PASI moyen à la semaine 4	1,82	2,46
Différence**, IC <sub>95%</sub> p	-0,6 [-1,1 ; -0,2] <b>0,005</b>	
Pourcentage de répondeurs m-PASI-50 à la semaine 4, n (%)	114 (80,9)	101 (74,8)
Odds ratio*, IC <sub>95%</sub> p	1,5 [0,8 ; 2,8] NS	
Pourcentage de répondeurs m-PASI-75 à la semaine 4, n (%)	71 (50,4)	55 (40,7)
Odds ratio*, IC <sub>95%</sub> p	1,7 [1,0 ; 2,7] NS	

IC<sub>95%</sub> = intervalle de confiance à 95 %

\*Odds ratio calculé selon la méthode de Maentel-Haenszel ajustée selon les centres investigateurs.

\*\*Différence ajustée selon les centres investigateurs et les scores m-PASI à l'inclusion par analyse de la covariance

### 8.1.2 Etude de supériorité versus l'association calcipotriol/bétaméthasone en gel (étude PSO-ABLE)

Etude PSO-ABLE	
<b>Objectif principal</b>	Comparer l'efficacité du traitement par calcipotriol/bétaméthasone en mousse à la semaine 4 versus cette même association en gel à la semaine 8 chez des sujets atteints de psoriasis vulgaire.
<b>Méthode</b>	Etude de supériorité, randomisée, comparative en groupes parallèles, multicentrique, réalisée en simple-aveugle (investigateur masqué).
<b>Dates et lieux</b>	41 centres au Royaume-Unis (15), aux Etats-Unis (15) et en France (11) Du 30 juin 2014 au 4 mars 2015.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>- psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres conduisant à un traitement d'au maximum 90 g du traitement de l'étude par semaine.</li> <li>- psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres atteignant 2 à 30 % de la surface corporelle</li> <li>- score IGA au moins « léger » à la randomisation</li> <li>- score m-PASI d'au moins 2 à la randomisation</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement systémique par un médicament biologique ou tout autre traitement systémique ayant un effet possible sur le psoriasis vulgaire (corticoïdes, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et autres immunosuppresseurs)</li> <li>- PUVA thérapie ou thérapie par UVB respectivement dans les 4 et 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- anti-psoriasiques topiques sur le tronc et les membres (excepté les émoullissants) dans les 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- traitement topique de la face, du cuir chevelu et des plis cutanés par corticoïdes, analogues de la vitamine D dans les 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique.</li> <li>- troubles du métabolisme calcique avec hypercalcémie</li> </ul>

## Etude PSO-ABLE

<b>Déroulement de l'étude et traitements administrés</b>	<p>La randomisation a été réalisée selon un ratio 4 : 4 : 1 : 1 avec une stratification selon le centre investigateur et la sévérité du psoriasis (score IGA) à l'inclusion</p> <p><b>Groupes de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- calcipotriol /bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g mousse une fois par jour,</li> <li>- placebo mousse une fois par jour,</li> <li>- calcipotriol /bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g gel une fois par jour,</li> <li>- placebo gel une fois par jour.</li> </ul> <p>Les patients ont été traités durant une période de <u>12 semaines</u>.</p> <p>Les traitements par calcipotriol/bétaméthasone ont été appliqués sur les plaques de psoriasis du tronc et des membres dans la limite de 90 g/semaine.</p> <p>A l'issue de cette période de traitement, les patients ont été suivis durant 14 jours.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>Pourcentage de succès évalué à la semaine 4 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et à la semaine 8 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel<sup>9</sup> définir par un score PGA<sup>10</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>de 0 (= Aucune lésion) ou 1 (= Quasi-aucune lésion) chez les patients dont le PGA à l'inclusion était de 3 (= Modéré) ou 4 (= Sévère)</b></li> <li>- <b>de 0 (= Aucune lésion) chez les patients dont le PGA à l'inclusion était de 2 (= Léger)</b></li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- score m-PASI-75<sup>9</sup> à la semaine 4 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et à la semaine 8 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel.</li> <li>- délai d'obtention d'un succès du traitement selon le score PGA</li> <li>- variation du prurit mesurée avec une échelle EVA<sup>11</sup> à la semaine 4 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et à la semaine 8 dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 90 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 460 patients dans la population ITT pour démontrer la supériorité du co-critère principal avec des pourcentages de succès attendus de 52 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse 34 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse principale de supériorité réalisée sur la population ITT par un test de Cochran-Mantel-Haenszel.</li> <li>- Une analyse hiérarchisée des critères secondaires a été réalisée sur la population ITT selon la séquence hiérarchique suivante : score m-PASI-75, délai d'obtention d'un succès du traitement selon le score PGA et variation du prurit (échelle EVA).</li> <li>- Méthode d'imputation des données manquantes : Imputations multiples.</li> </ul>

### Résultats :

#### **► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Au total, 463 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude était de 10,2 % parmi lesquels 4,1 % ayant un manque d'efficacité du traitement, 2,2 % perdus de vue, 1,5 % ayant eu des événements indésirables et 1,5 % sur décision du patient. Les taux d'arrêt de l'essai étaient respectivement de 19,1 % et 33 % dans les groupes placebo mousse et gel et de 5,4 % et 7,4 % dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone mousse et gel.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

L'âge moyen des patients était de 54 ans et la majorité des patients étaient des hommes (63 %).

La durée médiane du psoriasis vulgaire a été de 15 ans (min : 1 an ; max : 62 ans).

Le score m-PASI médian était de 5,6 (2 ; 28) et la surface médiane atteinte était de 5 % (2 ; 30).

A l'inclusion, un psoriasis sévère (score PGA = 4) était observé chez 12 % des patients dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 10 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel,

<sup>10</sup> Le score PGA (« Physician Global Assessment ») mentionné dans l'étude correspondait en tout point au score IGA (« Investigator Global Assessment ») avec les mêmes critères de classification. L'échelle des scores IGA figure en annexe du document.

<sup>11</sup> L'échelle EVA est une échelle d'autoévaluation d'intensité du prurit allant de 0 (absence de prurit) à 10 (intensité de prurit maximale imaginable).

un psoriasis modéré (score PGA = 3) chez respectivement 59 et 66 % des patients et un psoriasis léger (score PGA = 2) chez respectivement 29 et 24 % des patients.

Concernant les antécédents de traitement :

- 58,7 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) anti-psoriasique,
- 95,9 % des patients avaient déjà reçu un traitement topique dont 69,5 % par corticoïdes.

### ► Critère de jugement principal

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse par rapport à l'association calcipotriol/bétaméthasone gel a été démontrée sur le pourcentage de succès selon le score PGA évalué à la semaine 4 pour l'association mousse et à la semaine 8 pour l'association gel, (population ITT, voir Tableau 4).

### ► Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires ont été testés selon une séquence hiérarchique (voir Tableau 4). La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse par rapport à l'association calcipotriol/bétaméthasone gel a été démontrée sur le taux de répondeurs m-PASI-75 à la semaine 4 pour l'association mousse et à la semaine 8 pour l'association gel.

Le délai médian de succès n'ayant pas été atteint dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel, la significativité n'a pu être établie entre les deux groupes pour ce critère de jugement secondaire. Les données sur les autres critères secondaires sont donc à visée exploratoire et ne sont pas présentées.

**Tableau 4 : Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires (population ITT- imputation multiple)**

	Calcipotriol/bétaméthasone mousse (n = 185)	Calcipotriol/bétaméthasone gel (n = 188)
<b>Critère de jugement principal : Pourcentage de succès selon le score PGA**</b>		
Succès, n (%)	70,8 (38,3)	42,2 (22,5)
Odds Ratio <sup>§</sup> , IC <sub>95%</sub> p	2,55 [1,46 ; 4,46] <b>&lt; 0,001</b>	
<b>Critères de jugement secondaires (tests hiérarchisés)</b>		
<b>Pourcentage de répondeurs m-PASI-75, n (%)**</b>	96,5 (52,1)	65,1 (34,6)
Odds ratio <sup>§</sup> , IC <sub>95%</sub> p	2,18 [1,37 ; 3,47] <b>0,001</b>	
<b>Délai médian de succès de traitement* (semaines)</b>	6	NA*
Hazard ratio IC <sub>95%</sub> p	NA	

\* NA : le délai médian de succès n'a pas été estimé dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel car le pourcentage de succès était de moins de 50 % dans ce groupe

\*\*le score PGA, le pourcentage de répondeurs m-PASI-75 et la variation du score EVA ont été analysés à la semaine 4 pour l'association mousse et à la semaine 8 pour l'association gel

§ Odds ratio selon la méthode de Maentel-Haenszel ajustée selon les centres investigateurs et le score PGA à l'inclusion  
£ différence ajustée selon les centres investigateurs, le score PGA et les démangeaisons à l'inclusion

### 8.1.3 Etude de supériorité versus bétaméthasone emplâtre (étude LP0053-1227)

Etude LP0053-1227	
<b>Objectif principal</b>	<b>Comparer l'efficacité du traitement par calcipotriol/bétaméthasone en mousse versus bétaméthasone emplâtre médicamenteux chez des sujets atteints de psoriasis vulgaire affectant le tronc et/ou les membres.</b>
<b>Méthode</b>	Etude de supériorité, randomisée, comparative, monocentrique, réalisée en simple-aveugle (investigateur masqué). Pour un patient donné, chaque zone de traitement était divisée en deux parties, l'une recevant l'association calcipotriol/bétaméthasone et l'autre recevant l'emplâtre de bétaméthasone
<b>Dates et lieux</b>	Un centre en France Du 22 septembre 2015 au 7 décembre 2015.
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>- psoriasis vulgaire comportant au moins deux plaques psoriasiques (de préférence trois) affectant le tronc et/ou les membres et permettant de tester au total au moins 6 zones distinctes d'aires de 5 cm<sup>2</sup> et de 2 cm d'écart entre elles.</li> <li>- score TPS<sup>12</sup> des zones des plaques psoriasiques entre 4 et 9 avec chaque score individuel de plaques (érythème, l'épaisseur et la desquamation) ≥ 1.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement systémique par un médicament biologique ou tout autre traitement systémique ayant un effet possible sur le psoriasis vulgaire (corticoïdes, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et autres immunosuppresseurs)</li> <li>- PUVA thérapie ou thérapie par UVB respectivement dans les 4 et 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- anti-psoriasiques topiques sur les plaques psoriasiques dans les 2 semaines avant la randomisation</li> <li>- émollient sur les plaques psoriasiques traitées dans la semaine avant la randomisation</li> <li>- psoriasis en gouttes, pustuleux ou érythrodermique.</li> <li>- troubles du métabolisme calcique avec hypercalcémie, insuffisance rénale ou hépatique sévère</li> <li>- femmes enceintes ou allaitantes</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude et traitements administrés</b>	<p>La randomisation a été réalisée selon l'application des traitements sur les six zones distinctes.</p> <p><b>Groupes de traitement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- calcipotriol /bétaméthasone 50 µg/0,5 mg/g mousse une fois par jour,</li> <li>- bétaméthasone 2,25 mg emplâtre, une fois par jour,</li> </ul> <p>Les patients ont été traités 6 jours sur 7 durant une période de 4 semaines avec une visite à l'inclusion afin de définir les six zones traitées et une visite chaque jour afin d'appliquer le traitement (soit 25 visites en tout).</p> <p><u>Chaque zone de traitement était divisée en deux parties, l'une recevant l'association calcipotriol/bétaméthasone et l'autre recevant l'emplâtre de bétaméthasone.</u> Les six zones d'application étaient situées sur les jambes, les bras et/ou le tronc.</p> <p>A l'issue de cette période de traitement, les patients ont été suivis durant 14 jours.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Variation du score total de sévérité du psoriasis (TCS <sup>13</sup> ) entre l'inclusion et la fin de traitement.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 95 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 35 patients dans la population ITT répartis dans les deux groupes de traitement pour démontrer la supériorité du critère principal.
<b>Analyse statistique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse principale de supériorité réalisée sur la population ITT par une analyse des variances ANOVA</li> <li>- Analyse des critères secondaires réalisée sur la population ITT sans séquence hiérarchique</li> <li>- Méthode d'imputation des données manquantes : LOCF</li> </ul>

<sup>12</sup> Total Plaque Score (TPS) : le score TPS est un score permettant d'évaluer quantitativement la sévérité des trois signes cliniques érythème, infiltration et desquamation pour chaque plaque de psoriasis. Chaque signe clinique est coté par une échelle de sévérité allant de 0 (pas de mise en évidence) à 3 (signe sévère). Le score TPS est obtenu en additionnant chaque score des trois signes et varie de 0 (tous les signes absents) à 9 (tous les signes sévères).

<sup>13</sup> Le score TCS est un score similaire au score TPS mais permettant cette fois-ci d'évaluer quantitativement la sévérité des trois signes cliniques érythème, infiltration et desquamation pour chaque zone testée de la plaque de psoriasis. Le score TCS est calculé de la même manière que le score TPS et varie également de 0 (tous les signes absents) à 9 (tous les signes sévères).

## **Résultats :**

### **► Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion**

Au total, 35 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude.

Un patient a arrêté l'étude sur sa propre décision.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes.

L'âge médian des patients était de 51 (27 ; 78) ans.

La durée médiane du psoriasis vulgaire était de 23,0 (2 ; 53) ans.

Le nombre de plaques psoriasiques traitées a été respectivement de deux plaques pour 45,7 % des patients et trois plaques pour 54,3 % des patients.

A l'inclusion, le score TCS médian des zones d'application était de 6,5 (5,5 ; 8,5).

### **► Critère de jugement principal (population ITT – méthode LOCF)**

La variation moyenne du score TCS entre l'inclusion et la fin du traitement a diminué de façon plus importante dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse (-5,8) que dans le groupe bétaméthasone emplâtre (-3,6), soit une différence significative en faveur de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse de -2,17 (différence moyenne ajustée , IC<sub>95%</sub> = [-2,58 ; -1,76], p < 0,001).

## **08.2 Tolérance**

### **8.2.1 Données issues des études cliniques**

#### ***8.2.1.1 Etudes de supériorité versus placebo (étude PSO-FAST), calcipotriol et bétaméthasone en monothérapie (étude 90100-7) et calcipotriol/bétaméthasone en pommade (étude 90100-35)***

La durée moyenne d'exposition au traitement dans l'ensemble de ces trois études a été de 4,0 semaines dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone mousse, placebo mousse et bétaméthasone et respectivement de 4,1 semaines et 3,9 semaines dans les groupes calcipotriol et calcipotriol/bétaméthasone pommade.

Les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) ont été compris entre 11 et 15,8 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone, 11,7 % dans le groupe placebo mousse, 13,1 % dans le groupe bétaméthasone, 10,1 % dans le groupe calcipotriol et 10,4 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade.

La majorité des EI ont été de type léger à modéré.

Les EI les plus fréquents ont été :

- nasopharyngite : entre 0 et 1,9 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 1,5 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade, 1 % dans les groupes bétaméthasone seule et calcipotriol seul et 0 % dans le groupe placebo
- douleur au site d'application : entre 0 et 1 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 1 % dans les groupes bétaméthasone seule et calcipotriol seul et 1,9 % dans le groupe placebo
- hypersensibilité : 1 % dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone et calcipotriol seul et 0 % dans le groupe bétaméthasone seule
- contusion : 1 % dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone mousse et bétaméthasone seule et 0 % dans le groupe calcipotriol seul
- déficit en vitamine D : 1 % dans les groupes calcipotriol/bétaméthasone mousse et bétaméthasone seule et 0 % dans le groupe calcipotriol seul
- augmentation de la pression sanguine : 0,9 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 0 % dans le groupe placebo

Les pourcentages d'EI liés au traitement ont été compris entre 0,7 % et 4 % dans le bras calcipotriol/bétaméthasone, 1,9 % dans le groupe placebo mousse, 7,1 % dans le groupe bétaméthasone, 6,1 % dans le groupe calcipotriol et 3 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade.

Les EI graves ont été peu fréquents : entre 0,6 et 1 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse, 2,1 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone pommade et 0 % dans les groupes placebo, bétaméthasone et calcipotriol. Un EI grave de type hypersensibilité a été identifié comme étant probablement lié au traitement par calcipotriol/bétaméthasone mousse et a conduit à l'arrêt de l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté dans ces trois études.

### **8.2.1.2 Etude de supériorité versus l'association calcipotriol/bétaméthasone en gel (étude PSO-ABLE)**

Les durées moyennes d'exposition au traitement ont été de 11,5 semaines dans les deux groupes de traitement.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 41,6 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 45,2 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel.

Les EI les plus fréquents ont été :

- nasopharyngite : 3,8 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse versus 2,1 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel
- déficit en vitamine D : 3,2 % versus 2,7 %
- infection des voies respiratoires supérieures : 2,7 % versus 4,8 %
- douleur dorsale : 2,7 % versus 1,6 %
- prurit : 2,7 % versus 1,1 %
- infection des voies respiratoires basses : 2,2 % versus 0,5 %
- psoriasis : 2,2 % versus 3,7 %
- diarrhée : 2,2 % versus 1,1 %

Le pourcentage d'EI liés au traitement a été de 7,6 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et de 3,7 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel.

Le pourcentage d'EI grave a été de 2,2 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone mousse et 1,6 % dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel. Un EI grave de type psoriasis a été identifié comme étant probablement lié au traitement par calcipotriol/bétaméthasone mousse et a conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

### **8.2.2 Plan de gestion des risques (PGR)**

ENSTILAR fait l'objet d'un PGR afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis (version du 21 janvier 2016) sont :

- Risques importants identifiés : atrophie de la peau (liée à la classe pharmacologique du dipropionate de bétaméthasone), freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire (lié à la classe pharmacologique du dipropionate de bétaméthasone) phénomène de rebond (lié à la classe pharmacologique du dipropionate de bétaméthasone), infections cutanées secondaires (liées à la classe pharmacologique du dipropionate de bétaméthasone), hypercalcémie (liée à la classe pharmacologique du calcipotriol).
- Risques importants potentiels : augmentation potentielle de la radiation UV provoquant des cas de cancer cutané (lié à la classe pharmacologique du calcipotriol).

- Informations manquantes : tolérance et efficacité chez les enfants de moins de 12 ans (dipropionate de bétaméthasone sous forme gel et pommade), tolérance et efficacité chez les enfants de moins de 18 ans (dipropionate de bétaméthasone sous forme mousse), tolérance et efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou de troubles hépatiques sévères (classe pharmacologique du dipropionate de bétaméthasone et calcipotriol).

### 8.2.3 Données du RCP

Les effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation du traitement ont été principalement peu fréquents ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) et ont été de type : folliculite, hypersensibilité, hypercalcémie, hypopigmentation de la peau, effet rebond, prurit au site d'application et irritation au site d'application.

« Les effets indésirables suivants, considérés comme liés à la classe pharmacologique du calcipotriol et de la bétaméthasone, sont respectivement :

Calcipotriol :

Les effets indésirables incluent réactions au site d'application, prurit, irritation cutanée, sensation de brûlure et de picotement, sécheresse de la peau, érythème, éruption cutanée, dermatite, aggravation du psoriasis, photosensibilité et réactions d'hypersensibilité incluant de très rares cas d'angio-œdème et d'œdème de la face.

Des effets systémiques après utilisation topique peuvent se produire très rarement et provoquer une hypercalcémie ou une hypercalciurie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Bétaméthasone (sous forme dipropionate) :

Des réactions locales peuvent se produire après utilisation topique, surtout en cas d'utilisation au long cours, notamment atrophie de la peau, télangiectasies, vergetures, folliculite, hypertrichose, dermatite periorale, eczéma de contact, dépigmentation et colloïd milium.

Lors du traitement du psoriasis avec des corticoïdes topiques, il peut exister un risque de développer un psoriasis pustuleux généralisé.

Des effets systémiques après utilisation topique de corticoïdes sont rares chez l'adulte mais peuvent être sévères. Un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une cataracte, des infections, une détérioration de l'équilibre d'un diabète sucré et une augmentation de la pression intra-oculaire peuvent survenir, notamment après un traitement au long cours.

Les effets systémiques se produisent plus fréquemment lors de l'application sous occlusion (plastique, plis cutanés), lors de l'application sur de larges surfaces et lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4 du RCP). »

## 08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité ENSTILAR repose sur les études cliniques suivantes :

- 3 études pivot ayant fondé l'AMM :
  - une étude de phase III (étude PSO-FAST) de supériorité versus placebo
  - deux études de phase II de supériorité (étude 90100-7 versus calcipotriol et bétaméthasone sous la forme mousse en monothérapie et étude 90100-35 versus l'association calcipotriol/bétaméthasone sous la forme pommade).
- une étude de phase III de supériorité versus l'association calcipotriol/bétaméthasone en gel (étude PSO-ABLE)
- une étude versus bétaméthasone sous forme d'emplâtre (étude LP0053-12227)

Les trois études pivot ont évalué la supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus placebo, composants de l'association en monothérapie ou calcipotriol/bétaméthasone pommade chez des patients atteints de psoriasis vulgaire du tronc et/ou des membres. Les études avaient un protocole similaire avec une randomisation des patients dans chaque groupe traités à une posologie quotidienne du traitement concerné durant quatre semaines. Le critère principal

évalué était identique dans les trois études, il s'agissait du pourcentage de succès selon le score IGA (défini par un score IGA de 0 (= Aucune lésion) ou 1 (= Quasi-aucune lésion) chez les patients dont l'IGA à l'inclusion était de 3 (= Modéré) ou 4 (= Sévère) et un score de 0 (= Aucune lésion) chez les patients dont l'IGA à l'inclusion était de 2 (= Léger)) à la quatrième semaine.

L'étude PSO-ABLE est une étude en simple-aveugle (investigateur masqué) qui avait pour objectif d'évaluer la supériorité en termes d'efficacité du traitement par calcipotriol/bétaméthasone en mousse à la semaine 4 versus cette même association en gel à la semaine 8 chez des sujets atteints de psoriasis vulgaire. Les patients ont été randomisés entre les deux groupes de traitement et deux groupes placebo parallèles et traités durant 12 semaines à une posologie quotidienne du traitement concerné.

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse a été démontrée après quatre semaines de traitement (et jusqu'à huit semaines de traitement dans le groupe calcipotriol/bétaméthasone gel dans l'étude PSO-ABLE) en population ITT sur le critère de jugement principal dans les quatre études :

- étude PSO-FAST versus placebo : 53,3 % versus 4,8 %, OR = 30,27 (IC<sub>95%</sub> = [9,72 ; 94,30], p < 0,001)
- étude 90100-7 :
  - versus bétaméthasone : 45 % versus 30,7 %, OR = 1,81 (IC<sub>95%</sub> = [1,00 ; 3,26], p = 0,047)
  - versus calcipotriol : 45 % versus 14,9 %, OR = 4,34 (IC<sub>95%</sub> = [2,16 ; 8,72], p < 0,001)
- étude 90100-35 versus l'association calcipotriol/bétaméthasone sous forme pommade : 54,6 % versus 43,0 %, OR = 1,7 (IC<sub>95%</sub> = [1,1 ; 2,8], p = 0,025).
- étude PSO-ABLE versus l'association calcipotriol/bétaméthasone sous forme gel : 38,3 % versus 22,5 %, OR = 2,55, IC<sub>95%</sub> = [1,46 ; 4,46] p < 0,001.

L'étude LP0053-12227 est une étude monocentrique en simple-aveugle (investigateur masqué) ayant évalué la supériorité en termes d'efficacité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus bétaméthasone emplâtre.

Les patients ont été traités 6 jours sur 7 durant une période de 4 semaines par les deux traitements administrés concomitamment sur six zones d'application.

La supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus bétaméthasone emplâtre a été démontrée en population ITT sur le critère principal : variation moyenne du score TCS entre l'inclusion et la fin du traitement: -5,8 versus -3,6 soit une différence moyenne ajustée de -2,17, IC<sub>95%</sub> = [-2,58 ; -1,76], p < 0,001.

Au total, l'association calcipotriol/bétaméthasone a démontré sa supériorité en termes de pourcentage de succès (défini par un score IGA de 0 (= Aucune lésion) ou 1 (= Quasi-aucune lésion) chez les patients dont l'IGA à l'inclusion était de 3 (= Modéré) ou 4 (= Sévère) et un score de 0 (= Aucune lésion) chez les patients dont l'IGA à l'inclusion était de 2 (= Léger)) par rapport à chacun des composants de l'association en monothérapie mais aussi par rapport à la même association de principes actifs sous forme de pommade ou de gel. Cette supériorité a été confirmée versus l'association calcipotriol/bétaméthasone en pommade en termes de réponse m-PASI-75, critère de jugement secondaire hiérarchisé. On ne dispose pas de donnée en termes de pourcentage de patients ayant une réponse complète (score IGA = 0) et l'association n'a pas été étudiée chez les patients ayant un psoriasis au niveau de la tête et du cou. On ne dispose pas non plus de donnée pertinente sur la qualité de vie.

La tolérance pour un traitement à court terme de 4 semaines, tel que prévu par l'AMM, est conforme à ce qui est attendu avec cette association de chacun des principes actifs.

Compte tenu de la supériorité démontrée versus les comparateurs (formes pommade et gel), mais avec une quantité d'effet modeste dont l'impact en terme de réduction de la morbidité reste à démontrer en pratique et de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, ENSTILAR n'est pas susceptible d'apporter de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

## 08.4 Programme d'études

Le laboratoire s'est engagé à mener une étude évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de l'association calcipotriol/bétaméthasone mousse versus placebo chez des patients atteints de psoriasis vulgaire (étude PSOLONG). Au cours de cette étude, les patients sont traités durant 52 semaines à une posologie d'entretien de deux applications par semaine. Cette étude est actuellement en cours avec une date de fin prévue en février 2019.

## 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 émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

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

Les traitements systémiques s'adressent aux formes modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et de l'aprémilast et des biothérapies (étanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab et secukinumab).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) 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).

Selon les experts, le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

L'aprémilast peut être utilisé en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, il peut être utile pour retarder la mise sous traitement par les traitements biologiques.

Les biothérapies de type anti-TNF $\alpha$  (étanercept, infliximab, adalimumab), ustekinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23 et les inhibiteurs de l'IL-17, secukinumab et ixekizumab, doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

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

### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

L'association bétaméthasone/calcipotriol (analogue de la vitamine D3) topique est une association connue ayant montré son intérêt dans le traitement local du psoriasis et faisant partie de l'arsenal thérapeutique classique du traitement des psoriasis localisés ou peu sévères.

ENSTILAR, association fixe d'un dermocorticoïde et d'un analogue de la vitamine D3, sous forme de mousse, est la forme à privilégier en traitement de première ou de deuxième intention après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde) dans le traitement du psoriasis.<sup>14</sup>

La durée de traitement recommandée est de 4 semaines.

## 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 dans ses localisations cutanées est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychosocial grave dans ses formes sévères.

► Cette spécialité est un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

► La spécialité ENSTILAR est un traitement de première ou de seconde intention.

#### ► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la moindre gravité de l'affection concernée,
- de sa prévalence élevée,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la supériorité démontrée versus les comparateurs (formes pommade et gel), mais avec une quantité d'effet modeste dont l'impact en terme de réduction de la morbidité reste à démontrer en pratique,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

ENSTILAR 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 ENSTILAR est important dans l'indication de l'AMM.**

**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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

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

---

<sup>14</sup> Nast A1, Boehncke WH, Mrowietz U et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges. 2012 (10) : S1-95

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### Compte-tenu :

- des données disponibles qui démontrent la supériorité de l'association calcipotriol/bétaméthasone sous forme mousse versus cette même association sous les formes pommades et gel, sur un critère de jugement clinique
- et au regard de la quantité d'effet supplémentaire modeste sur le pourcentage de succès selon le score IGA, de l'ordre de 10 à 15 % selon la forme,

**ENSTILAR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (à savoir DAIVOBET gel, DAIVOBET pommade et XAMIOL gel).**

## 010.3 Population cible

La population cible de ENSTILAR est définie par la population adulte atteinte de psoriasis vulgaire.

La prévalence du psoriasis est variable d'un pays à l'autre dans le monde, en particulier en Europe, où elle est comprise entre 1,2 % à 8,5 % selon les données disponibles<sup>15</sup>. Une étude française a mis en évidence une prévalence de 5,2 %<sup>16</sup> dans la population adulte. Toutefois, cette étude est basée sur la déclaration des patients et non un diagnostic, par conséquent, cette valeur est probablement surestimée. Les données anglaises reposant sur des bases de données ont mis évidence une prévalence de 1,3 à 2,6 % mais qui est certainement surestimée du fait de la méthodologie. Dans une étude italienne, la prévalence a été estimée à 3,1 %. Compte tenu de ces éléments, la prévalence du psoriasis en France peut être estimée entre 2 et 3 %.

Selon les données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2017, cela représenterait entre 1 043 293 et 1 564 940 adultes.

Le psoriasis vulgaire constitue environ 80 à 90 % des cas de psoriasis<sup>17,18</sup>. Le nombre d'adultes en France atteints de psoriasis vulgaire peut donc être estimé entre 834 635 et 1 408 446.

Parmi ces patients, environ 25 % d'entre eux auraient un psoriasis limité au visage et sont à exclure de la population cible. Il faut également exclure les patients ayant une atteinte de la surface corporelle supérieure à 30 %. D'après les avis d'experts, ces patients représenteraient environ 10 % des patients atteints de psoriasis<sup>19</sup>.

### Conclusion

La population-cible d'ENSTILAR dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte peut être estimée à 540 000 à 910 000 patients.

<sup>15</sup> Parisi R, Symmons D, Griffiths C et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 33:377–85

<sup>16</sup> Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC et al. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatol* 2009;218:103-9

<sup>17</sup> American Academy of Dermatology, <https://www.aad.org/media/stats/conditions/psoriasis>, consulté le 24/05/2017

<sup>18</sup> Kolios AGA., Yawalkar N., Anliker M. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2016;232:385–406

<sup>19</sup> Haute Autorité de Santé - Avis de la Commission DAIVOBET pommade– 25/02/2004

## 011 ANNEXE : CRITERES D'EVALUATION DU SCORE INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESSMENT (IGA) SELON UNE ECHELLE DE SEVERITE DE 0 A 4 POINTS

---

Score IGA	Description	Définition
0	Aucune lésion	Aucun signe de psoriasis. Une hyperpigmentation post-inflammatoire peut être présente
1	Quasi-aucune lésion	Coloration normale ou rose des lésions, pas d'induration, pas ou peu de desquamation
2	Léger	Coloration rose à rouge clair des lésions, induration juste détectable ou légère et desquamation essentiellement fine
3	Modéré	Coloration rouge vif des lésions, avec un érythème et une induration bien visible et une desquamation modérée
4	Sévère	<b>Coloration rouge vif à rouge foncé des lésions, une induration sévère avec bords durs, une desquamation importante couvrant la totalité ou quasi-totalité de la lésion</b>