



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 JUIN 2020

tildrakizumab

ILUMETRI 100 mg, solution injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans une indication restreinte au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques : le méthotrexate-MTX (traitement de référence), la ciclosporine en alternative au MTX, les rétinoïdes (acitrétine) dans certaines formes cliniques ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNF α (adalimumab, étanercept), anti-interleukines anti-IL12 et 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (rizankizumab, guselkumab). L'adalimumab (anti-TNF α) et l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.

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 du médicament :

Comme les autres traitements systémiques biologiques, ILUMETRI (tildrakizumab), anti-IL23, est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le tildrakizumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1^{ère} injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. » ¹
SMR	<p>Important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>▪ Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte ne répondant pas aux critères ci-dessus.</p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75/90/100 et de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion évaluées après 12 semaines, - de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab par rapport à l'etanercept en termes de réponse PASI 75 à 12 semaines avec les dosages à 100 et 200 mg et de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à 12 semaines par rapport à l'inclusion uniquement avec le dosage à 200 mg, - du profil de tolérance caractérisé principalement par des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions au site d'injection comparable à celui des autres anti-interleukines, - mais de l'absence de comparaison directe vis-à-vis des autres anti-interleukines, <p>ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab), solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
ISP	ILUMETRI (tildrakizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le tildrakizumab est un nouvel immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine IL-23 dans le traitement du psoriasis en plaques.</p> <p>Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur sa tolérance à long terme, ILUMETRI (tildrakizumab) est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
Population cible	Environ 10 000 patients par an.

¹ Cette indication correspond à l'AMM du médicament. A noter que la demande du laboratoire était dans un périmètre différent restreint au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte, défini par

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

02 CONTEXTE

ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab), solution injectable en seringue préremplie, a obtenu, le 17 septembre 2018, une AMM dans le « traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ».

Le tildrakizumab est un nouvel inhibiteur de l'anti-interleukine IL-23 (anti-IL23) pour le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte.

Le laboratoire sollicite l'inscription de cette spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une indication de l'AMM restreinte au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte, défini par :

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

Dans l'arsenal thérapeutique actuel, on dispose déjà de deux autres anti-IL23, le guselkumab (TREMFYA) et le risankizumab (SKYRIZI) pour lesquels la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR), était, comme pour les autres médicaments biologiques, important dans le psoriasis en plaques chronique sévère chez l'adulte, défini par :

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

Par conséquent, la demande du laboratoire est cohérente avec la place actuelle des médicaments biologiques dans la prise en charge du psoriasis en plaques.

S'agissant d'une première inscription, la Commission doit se prononcer dans l'ensemble de l'indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

ILUMETRI est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques.

Posologie

La dose recommandée d'ILUMETRI est de 100 mg administrée par injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Chez des patients présentant certaines caractéristiques (par exemple une charge de morbidité élevée, un poids corporel ≥ 90 kg), 200 mg d'ILUMETRI peuvent apporter une plus grande efficacité. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement. Certains patients présentant une réponse partielle en début de traitement, peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 28 semaines.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale ou hépatique

ILUMETRI n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Pour plus d'informations sur l'élimination du tildrakizumab, voir rubrique 5.2.

Population pédiatrique

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

05 BESOIN MEDICAL

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

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et 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 sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23). Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique. Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (anti-TNF α et anti-interleukines), néanmoins considérant le phénomène d'échappement, il persiste un besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées au long cours et qui amélioreraient la qualité de vie des patients.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ILUMETRI (tildrakizumab) sont les autres traitements systémiques biologiques ayant une indication dans le psoriasis en plaques.

06.1 Médicaments

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunosuppresseurs anti-TNFα					
ENBREL Etanercept <i>Pfizer</i> Et biosimilaires	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	02/10/2013 (renouvellement de l'inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Sans objet	Oui
HUMIRA Adalimumab <i>Abbvie</i> Et biosimilaires	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés	22/06/2016 (révision de l'avis de renouvellement d'inscription du 16/06/2016)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
REMICADE Infliximab <i>MSD</i> Et biosimilaires	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la	26/04/2006 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	<u>Partage de l'ASMR III</u> d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
	ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.		Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.		
Immunosuppresseurs inhibiteurs d'interleukines					
STELARA Ustekinumab (anti IL12/IL23) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	16/03/2016 (renouvellement d'inscription)	<u>SMR important</u> , chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
COSENTYX Secukinumab (anti-IL17) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (nouvel examen)	<u>SMR Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. et aux posologies de l'AMM. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	<u>ASMR IV</u> par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
TALTZ Ixekizumab (anti-IL17) <i>Lilly France</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	<u>ASMR V</u> par rapport à COSENTYX dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
KYNTHEUM Brodalumab (anti-IL17)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère	04/04/2018 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :	<u>ASMR V</u> par rapport à COSENTYX et TALTZ chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :	Oui

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<i>Léo Pharma</i>	chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.		- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.	- 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.	
TREMFYA Guselkumab (anti-IL23) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/03/2020 (réévaluation)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.	(ASMR IV) par rapport à COSENTYX (secukinumab) dans le traitement du psoriasis en plaques, chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou caractérisée par un retentissement psychosocial important.	
SKYRIZI Risankizumab (anti-IL23) <i>Abbvie</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	06/11/2019 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.	ASMR V par rapport à COSENTYX chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.	Oui

06.2 Compareurs non médicamenteux

(Soins de support, abstention thérapeutique, prévention, technologies de santé, DM, actes, prestations...)

► Conclusion

Les compareurs cliniquement pertinents d'ILUMETRI (tildrakizumab) sont les médicaments cités dans le tableau.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Belgique	Evaluation en cours	-
Danemark	Oui	AMM
Espagne ¹	Oui	Remboursement chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère après une réponse inadéquate, une contre-indication ou une intolérance aux traitements systémiques conventionnels ou PUVA et qui ont été précédemment reçu un anti-TNFα.
Etats-Unis	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM
Norvège	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Royaume-Uni ²	Oui	Remboursement chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques seulement si : <ul style="list-style-type: none"> La pathologie est sévère et définie par un score PASI total de 10 ou plus et un score DLQI supérieur à 10 <u>et</u> La pathologie n'a pas répondu aux autres traitements systémiques incluant ciclosporine, méthotrexate et photothérapie ou ces options sont contre-indiquées ou non tolérées. Arrêt du tildrakizumab à 28 semaines si le psoriasis n'a pas répondu de manière adéquate.
Suisse	Oui	AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ILUMETRI (tildrakizumab) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des adultes ayant un psoriasis modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ou par photothérapie :

- **ReSURFACE 1 (P010)** : étude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles d'une durée de 64 semaines, ayant comparé le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg au placebo,
- **ReSURFACE 2 (P011)** : étude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles d'une durée de 52 semaines, ayant comparé le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg au placebo et à l'etanercept 50 mg.

Le laboratoire a également fourni :

- les résultats à 5 ans des phases d'extension de ces deux études ;
- une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau dont l'objectif était de comparer l'efficacité, la tolérance et l'amélioration de la qualité de vie observées avec le tildrakizumab et avec les autres médicaments biologiques disponibles.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ReSURFACE 1 versus placebo

8.1.1.1 Phase initiale de l'étude

Référence	Etude ReSURFACE 1 (P010) Versus placebo
Clinicaltrials.gov	NCT01722331
Objectif principal	Démontrer la supériorité du tildrakizumab par rapport au placebo chez des patients adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ou par photothérapie.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus placebo, en trois parties, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. La randomisation a été réalisée par région et stratifiée en fonction : <ul style="list-style-type: none">- du poids du patient (≤ 90 kg ou > 90 kg),- de l'exposition antérieure à un traitement biologique du psoriasis (oui ou non). Les patients au Japon étaient aussi stratifiés en fonction du rhumatisme psoriasique (oui/non).
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none">▪ 1^{er} patient, 1^{ère} visite : 10 décembre 2012▪ Dernier patient, dernière visite : 28 octobre 2015▪ Date du rapport de l'étude de base (64 semaines) : 13 Février 2017▪ Etude conduite dans 112 centres dans 5 pays (Australie, Canada, Royaume-Uni, Etats-Unis et Japon).▪ Durée de l'étude : la période de base était de 64 semaines et a été suivi d'une étude d'extension ouverte et optionnelle (suivi additionnel de 192 semaines présenté distinctement)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Age ≥ 18 ans▪ Psoriasis en plaques modéré à sévère stable, diagnostiqué au moins 6 mois avant la première administration du traitement de l'étude et défini comme suit aux moments du diagnostic et de l'inclusion :<ul style="list-style-type: none">○ Atteinte de la surface corporelle ≥ 10 % (BSA)○ Score PASI² ≥ 12○ Score global de sévérité de la maladie évalué par le médecin (PGA³) au moins modéré (≥ 3)▪ Patients éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie

² PASI (« Psoriasis Area and Severity Index ») : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). La désignation PASI 75, correspond à une diminution d'au moins 75 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion.

³ PGA (« Physician's Global Assessment ») : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un PGA :

- blanchi (PGA 0) : absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles
- presque blanchi (PGA 1) : plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5 % des lésions ou une surélévation minimale par rapport au niveau de la peau normale.

<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre type de psoriasis (par exemple, psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermique ou en goutte), ▪ Psoriasis possiblement induit ou exacerbé par un traitement médicamenteux ▪ Patients ayant déjà pris du tildrakizumab ou d'autres inhibiteurs de la voie IL-23/Th-17, incluant les antagonistes p40, p19 et IL-17. ▪ Patients ayant reçu l'un des traitements ci-dessous durant la période de sevrage avant la randomisation : <table border="1" data-bbox="432 367 1426 768"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 367 1091 439">Médicaments, suppléments et autres substances interdits</th> <th data-bbox="1091 367 1426 439">Durée de la période de wash-out</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 439 1091 488">Traitements topiques du psoriasis</td> <td data-bbox="1091 439 1426 488">2 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 488 1091 546">Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie</td> <td data-bbox="1091 488 1426 546">4 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 546 1091 595">Corticostéroïde oral ou injectable</td> <td data-bbox="1091 546 1426 595">4 semaines</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 595 1091 654">Traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)</td> <td data-bbox="1091 595 1426 654">12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 654 1091 712">Traitement expérimental non biologique</td> <td data-bbox="1091 654 1426 712">4 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 712 1091 768">Traitement expérimental biologique</td> <td data-bbox="1091 712 1426 768">12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)</td> </tr> </tbody> </table>	Médicaments, suppléments et autres substances interdits	Durée de la période de wash-out	Traitements topiques du psoriasis	2 semaines	Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie	4 semaines	Corticostéroïde oral ou injectable	4 semaines	Traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)	Traitement expérimental non biologique	4 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)	Traitement expérimental biologique	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)
Médicaments, suppléments et autres substances interdits	Durée de la période de wash-out														
Traitements topiques du psoriasis	2 semaines														
Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie	4 semaines														
Corticostéroïde oral ou injectable	4 semaines														
Traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)														
Traitement expérimental non biologique	4 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)														
Traitement expérimental biologique	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)														
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<p>Les patients n'ayant pas atteint au moins une réponse PASI 50 à S28 ont arrêté l'étude.</p>														
<p>Traitements étudiés et schéma de l'étude</p>	<p>Trois différents traitements ont été étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe A : tildrakizumab 200 mg administré en sous-cutané (SC) (2 seringues préremplies de 100 mg), lors des semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines • Groupe B : tildrakizumab 100 mg administré en SC (1 seringue préremplie de 100 mg), lors des semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines • Groupe C : Placebo administré en SC lors des semaines 0, 4 et 12. <p>L'ensemble des patients ont reçu des doses additionnelles de placebo pour maintenir l'aveugle.</p> <p>La période de base de l'étude consistait en 3 parties :</p> <p>Partie 1 (semaines 0 à 12) : Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 2 : 1 afin de recevoir le tildrakizumab 200 mg (groupe A), le tildrakizumab 100 mg (groupe B), ou le placebo (groupe C) en SC à S0 et S4.</p> <p>Partie 2 (semaines 12 à 28) : Les patients initialement randomisés dans les groupes tildrakizumab ont eu une nouvelle dose à S16. A S12, les patients initialement randomisés dans le groupe placebo (groupe C) ont été re-randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir du tildrakizumab 200 ou 100 mg et ont reçu la même dose à S16. Les patients des groupes tildrakizumab ont reçu le placebo à S12 pour maintenir l'aveugle.</p> <p>Partie 3 (semaines 28 à 64) :</p> <p><i>Groupe A :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Répondeurs PASI 75</u> : re-randomisation (1 : 1) afin de : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ soit poursuivre le tildrakizumab 200 mg toutes les 12 semaines jusqu'à S64 ⇒ soit recevoir le placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la rechute (réduction de 50 % de la réponse PASI maximale). Une fois la rechute survenue, le tildrakizumab 200 mg était réinstauré (première dose administrée lors de la survenue de la rechute, puis 4 semaines après et puis toutes les 12 semaines jusqu'à S64) ▪ <u>Répondeurs partiels</u> (amélioration ≥ 50 % et < 75 % du score PASI) : les patients restaient sous tildrakizumab 200 mg toutes les 12 semaines ▪ <u>Non-répondeurs</u> (amélioration < 50 % du score PASI) : Les patients ont arrêté le traitement. <p><i>Groupe B :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Répondeurs PASI 75</u> : les patients ont été re-randomisés (1 : 1) afin de <ul style="list-style-type: none"> ⇒ soit poursuivre le tildrakizumab 100 mg toutes les 12 semaines jusqu'à S64 														

	<p>⇒ soit recevoir le placebo toutes les 4 semaines jusqu'à la rechute (réduction de 50 % de la réponse PASI maximale). Une fois la rechute survenue, le tildrakizumab 100 mg était réinstauré (première dose administrée lors de la survenue de la rechute, puis 4 semaines après et puis toutes les 12 semaines jusqu'à S64)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Répondeurs partiels</u> (amélioration ≥ 50 % et < 75 % du score PASI) : les patients étaient re-randomisés selon un ratio 1 : 1 soit pour rester sous tildrakizumab 100 mg toutes les 12 semaines soit pour recevoir tildrakizumab 200 mg toutes les 12 semaines. ▪ <u>Non-répondeurs</u> (amélioration < 50 % du score PASI) : Les patients ont arrêté le traitement <p>Groupe C :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Répondeurs PASI 75 et répondeurs partiels</u> : poursuite de la même dose de tildrakizumab toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 64. ▪ <u>Non-répondeurs (amélioration < 50 % du score PASI)</u> : Les patients ont arrêté le traitement. <p>Des doses additionnelles de placebo ont été administrées pour maintenir l'aveugle. L'utilisation des corticoïdes n'était pas autorisée lors de la période de base de l'étude.</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p><u>Critères de jugement principaux hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 ▪ Pourcentage de répondeurs PGA de 0 (« blanchi ») ou 1 (« presque blanchi ») à S12 avec au moins une réduction de 2 points par rapport l'inclusion
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Les critères de jugements secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la S12 <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75, 90 et 100 à S28, S40 et S64. ▪ Pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à S28, S40, S52 et S64. ▪ Variation par rapport à l'inclusion du <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI) à S12, S28, S40, S52 et S64. ▪ Pourcentage de répondeurs DLQI de 0 ou 1 à S12, S28, S40, S52 et S64 ▪ Pourcentage de rechutes (définie comme la réduction de 50 % du score PASI) après arrêt tildrakizumab parmi les patients re-randomisés et précédemment répondeurs ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 après arrêt du tildrakizumab parmi les patients re-randomisés et précédemment répondeurs ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75, 90 et 100 et pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec au moins une réduction de 2 points par rapport à l'inclusion après arrêt du tildrakizumab parmi les patients re-randomisés et précédemment répondeurs ▪ Variation par rapport à l'inclusion du score PASI au cours du temps
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Environ 750 patients devaient être randomisés selon un ratio 2 : 2 : 1 dans tildrakizumab 200 mg (N = 300), tildrakizumab 100 mg (N = 300) ou placebo (N = 150).</p> <p>En supposant un taux de 10 % dans le groupe placebo pour à la fois la réponse PASI 75 et le pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec au moins une réduction de 2 points par rapport à l'inclusion, l'étude avait une puissance de plus de 99 % pour détecter une différence de 57 % entre le tildrakizumab et le placebo pour le pourcentage de répondeurs PASI 75 et une différence de 55 % entre le tildrakizumab et le placebo pour le pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec au moins une réduction de 2 points par rapport à l'inclusion avec un risque alpha de 0,05.</p> <p>En supposant un taux de réponse PASI 90 dans le groupe placebo de 2 %, l'essai avait une puissance de plus de 99 % pour détecter une différence de 30 % entre le tildrakizumab et le placebo pour le taux de réponse PASI 90.</p> <p>En supposant un taux de réponse PASI 100 dans le groupe placebo de 1 %, l'étude avait une puissance de 99 % pour détecter une différence de 10 % entre le tildrakizumab et le placebo pour le taux de réponse PASI 100.</p> <p>En supposant un taux d'échec de 15 %, 885 patients devaient être sélectionnés.</p>

<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>▪ Populations d'analyse :</p> <p><u>Population Full Analysis Set (FAS)</u> : population principale d'analyse d'efficacité définie spécifiquement pour chaque partie de l'étude compte tenu des traitements différents administrés lors des différentes parties.</p> <p><u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : ensemble des patients randomisés selon le traitement attribué. Cette population a été utilisée comme analyse de sensibilité des critères principaux et critères secondaires principaux.</p> <p><u>Population per protocol (PP)</u> : population FAS après exclusion des patients ayant eu une déviation au protocole pouvant affecter les résultats des critères principaux de jugement. Les violations au protocole concernées étaient les suivantes : non-respect d'un critère important d'inclusion, non observance du traitement lors de la partie 1, arrêt du traitement avant l'administration de la semaine 4 ou non prise de la dose de la semaine 4, mauvaise allocation d'un kit de traitement de lors de la partie 1, utilisation d'un médicament interdit et non-respect de critères d'exclusion spécifiques.</p> <p><u>Population as treated (ASaT)</u> : était la population principale d'analyse de la tolérance et était définie spécifiquement pour chaque partie de l'étude compte tenu des traitements différents administrés lors des différentes parties. Pour l'ensemble des parties, au moins 1 évaluation obtenue après au moins 1 dose de médicament à l'étude était nécessaire pour qu'un sujet soit inclus dans l'analyse de chaque paramètre spécifique.</p> <p><u>Parties 1 et 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population FAS : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose de médicament d'étude de la partie 1 ou de la partie 2, en fonction du traitement attribué. - Population ITT : ensemble des patients randomisés selon le traitement attribué - Population PP : Patients de la population FAS qui répondaient aux critères d'éligibilité et d'évaluation. - Population ASaT : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose de médicament d'étude de la partie 1 ou de la partie 2 (selon le traitement effectivement reçu). <p><u>Partie 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population FAS : tous les patients qui sont entrés dans la partie 3 et qui ont reçu au moins 1 dose de traitement de cette phase selon le traitement attribué. - Population ASaT : tous les patients qui sont entrés dans la partie 3 et qui ont reçu au moins 1 dose de traitement au cours de cette phase (selon le traitement effectivement reçu). <p>▪ Méthode d'analyse :</p> <p><u>Critères de jugement principaux</u></p> <p>Les critères de jugement principaux ont été analysés par le test CMH (<i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>) stratifié en fonction du poids du patients (≤ 90 kg ou > 90 kg), de l'exposition antérieure à un traitement biologique du psoriasis (oui ou non). Chaque dose de tildrakizumab a été comparée au placebo à S12. Les patients avec des données manquantes étaient considérés comme non répondeurs.</p> <p><i>Analyses complémentaires des critères principaux d'efficacité</i></p> <p>Une analyse en intention de traiter (ITT) et une analyse en <i>per protocol</i> (PP) devaient être effectuées si elles étaient jugées appropriées en tant qu'analyses complémentaires en utilisant le même test CMH et la même approche de traitement des données manquantes que décrite ci-dessus.</p> <p>Une deuxième analyse complémentaire a été faite sur la population FAS, dans laquelle les données manquantes étaient imputées selon la méthode LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>).</p> <p>Une analyse de sensibilité additionnelle était réalisée en utilisant des imputations multiples.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p>
---	--

Les critères secondaires principaux d'efficacité étaient analysés de la même façon que les critères principaux.

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la répétition des tests, le critère principal et les principaux critères secondaires de jugement ont été évalués selon une procédure hiérarchique de tests selon l'ordre suivant :

Rang	Comparaison	Critère de jugement
1	Tildrakizumab 200 mg vs placebo	% répondeurs PASI 75 à S12 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S12
2	Tildrakizumab 100 mg vs placebo	% répondeurs PASI 75 à S12 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S12
3	Tildrakizumab 200 mg vs placebo	% répondeurs PASI 90 S12
4	Tildrakizumab 100 mg vs placebo	% répondeurs PASI 90 S12
5	Tildrakizumab 200 mg vs placebo	% répondeurs PASI 100 S12
6	Tildrakizumab 100 mg vs placebo	% répondeurs PASI 100 S12

Critères de jugement exploratoires

Pour tous les autres critères de jugement secondaires, les données manquantes ont été traitées comme telles et l'analyse a été basée sur les données observées. Sauf indication contraire, ces analyses ont été faites sur la population FAS.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 772 patients ont été randomisés (population ITT) dont 155 dans le groupe placebo, 309 dans le groupe tildrakizumab 100 mg et 308 dans le groupe tildrakizumab 200 mg.

Sur les 772 sujets randomisés, 134 (17,4 %) ont arrêté leur traitement durant la période de base (64 semaines) : 31 patients dans le groupe placebo (20 %), 59 patients dans le groupe tildrakizumab 100 mg (19,1 %), et 44 patients dans le groupe tildrakizumab 200 mg (14,3 %).

La raison la plus fréquente d'arrêt de l'étude était le retrait du consentement (35 patients, 4,5 %) : 10 patients (6,5 %) dans le groupe placebo, 14 patients (4,5 %) dans le groupe tildrakizumab 100 mg et 11 patients (3,6 %) dans le groupe tildrakizumab 200 mg. Un total de 14 patients a arrêté en raison d'événements indésirables : 1 patient (0,6 %) dans le groupe placebo, 3 patients (1 %) dans le groupe tildrakizumab 100 mg, et 10 patients (3,2 %) dans le groupe tildrakizumab 200 mg.

Parmi les 772 patients randomisés, 744 (96,4 %) ont terminé la partie 1 de l'étude de base (S0 à S12) et 743 patients ont continué dans la partie 2 de l'étude de base (S12 à S28). Parmi ces patients, 676 (91,0 %) ont terminé la partie 2 et ont participé à la partie 3 (S28 à S64). Parmi ces patients, 638 (94,4 %) ont terminé la partie 3. Parmi les 638 (82,6 %) patients ayant terminé l'étude de base, 506 (65,5 %) patients ont été inclus dans l'étude extension à long terme.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes de traitement (voir Tableau 1).

Les patients étaient majoritairement des hommes (69 %) et âgés de 47 ans en moyenne.

Ils avaient un score PASI moyen de 20 points, une surface corporelle atteinte moyenne de 30 % et un score PGA majoritairement modéré (67,2 %) et modéré à sévère (29,9 %). Seuls 2,6 % des patients avaient un PGA sévère.

Les patients avaient des antécédents de traitements biologiques dans 22,9 % des cas, de traitements non biologiques dans 35,4 % des cas et 28 % avaient été traités précédemment par photothérapie.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ReSURFACE 1

Caractéristiques des patients	Placebo N = 155	Tildrakizumab 100 mg N = 309	Tildrakizumab 200 mg N = 308	Total N = 772
Sexe, n (%)				
masculin	100 (64,5)	207 (67,0)	226 (73,4)	533 (69,0)
Féminin	55 (35,5)	102 (33,0)	82 (26,6)	239 (31,0)
Age (Années)				
Moyenne (ET)	47,9 (13,55)	46,4 (13,09)	46,9 (13,16)	46,9 (13,21)
Poids (kg)				
Moyenne (ET)	87,5 (26,0)	88,5 (23,9)	88,9 (24,1)	88,5 (24,4)
Sévérité de la maladie à l'inclusion				
Score PASI				
Moyenne (ET)	19,3 (7,07)	20,0 (7,85)	20,7 (8,51)	20,1 (7,99)
Surface corporelle atteinte, (%)				
Moyenne (ET)	29,6 (17,28)	29,7 (17,44)	30,9 (17,79)	30,2 (17,54)
PGA n (%)				
Modéré (3)	111 (71,6)	206 (66,7)	202 (65,5)	519 (67,2)
Modéré à sévère (4)	41 (26,5)	95 (30,7)	95 (30,8)	231 (29,9)
Sévère (5)	2 (1,3)	7 (2,3)	11 (3,6)	20 (2,6)
Qualité de vie				
Score DLQI				
Moyenne (ET)	13,2 (7,25)	13,9 (6,68)	13,2 (6,87)	ND
Rhumatisme Psoriasique				
n (%)	19 (12,3)	54 (17,5)	60 (19,5)	133 (17,2)
Traitements antérieurs, n (%)				
Traitements biologiques				
Adalimumab	35 (23)	71 (23)	71 (23)	177 (22,9)
Etanercept	12 (7,7)	20 (6,5)	33 (10,7)	65 (8,4)
Infliximab	19 (12,3)	43 (13,9)	39 (12,7)	101 (13,1)
Infliximab	2 (1,3)	4 (1,3)	4 (1,3)	10 (1,3)
Traitements non biologiques				
Méthotrexate	28 (18,1)	53 (17,2)	63 (20,5)	144 (18,7)
Ciclosporine	20 (12,9)	37 (12)	40 (13)	97 (12,6)
Apremilast	3 (1,9)	17 (5,5)	12 (3,9)	32 (4,1)
Photothérapie	43 (27,7)	88 (28,5)	85 (27,6)	216 (28)

► Critères de jugement principaux (population FAS)

Le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg a été supérieur au placebo sur les deux critères de jugement principaux (voir Tableau 2), soit en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 63,8 % et 62,3 % respectivement versus 5,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 à S12 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion : 57,9 % et 59,1 % versus 7,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Les différentes analyses de sensibilité prévues par le protocole (population ITT, population PP, population FAS utilisant LOCF et population FAS avec imputations multiples) ont confirmé les résultats de l'analyse principale pour chacun des critères principaux.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement principaux évalués à S12 – étude ReSURFACE 1 (FAS)

Critères de jugement	Placebo N = 154	Tildrakizumab 100 mg N = 309	Tildrakizumab 200 mg N = 308
PASI 75 à S12			
Répondeurs – n (%)	9 (5,8)	197 (63,8)	192 (62,3)
Différence vs placebo - IC _{95%}	-	58,0 [51,0 ; 64,1]	56,6 [49,6 ; 62,8]
p	-	< 0,001	< 0,001
PGA 0-1 à S12			
Répondeurs – n (%)	11 (7,1)	179 (57,9)	182 (59,1)
Différence vs placebo - IC _{95%}	-	50,9 [43,6 ; 57,4]	52,1 [44,8 ; 58,5]
p	-	< 0,001	< 0,001

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS)

La supériorité des deux doses de tildrakizumab par rapport au placebo ayant été démontrée sur les deux critères de jugement principaux, il pouvait être procédé à l'analyse des critères de jugement secondaires inclus dans l'ordre hiérarchique des tests prévu au protocole.

Le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 et PASI 100 à S12 (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à S12 – étude ReSURFACE 1 (FAS)

Critères de jugement hiérarchisés	Placebo N = 154	Tildrakizumab 100 mg N = 309	Tildrakizumab 200 mg N = 308
PASI 90 à S12			
Répondeurs – n (%)	4 (2,6)	107 (34,6)	109 (35,4)
Différence vs placebo - IC _{95%} p ^b	-	32,1 [25,9 ; 38,0] < 0,001	32,9 [26,8 ; 38,8] < 0,001
PASI 100 à S12			
Répondeurs – n (%)	2 (1,3)	43 (13,9)	43 (14,0)
Différence vs placebo - IC _{95%} p		12,7 [8,0 ; 17,3] < 0,001	12,7 [8,3 ; 17,2] < 0,001

► Critères de jugement secondaires exploratoires

▪ Maintien de la réponse jusqu'à S28

Chez les patients traités de manière continue par tildrakizumab 100 mg et 200 mg entre l'inclusion et la fin de la partie 2 (S28), les résultats ont suggéré le maintien de l'efficacité, voire une amélioration, en termes de pourcentages de répondeurs PASI 75, PASI 90, PGA 0-1 et PASI 100 (voir Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats obtenus à S28 chez les patients traités en continu par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg (FAS) – étude ReSURFACE 1

Critères de jugement	Tildrakizumab 100 mg		Tildrakizumab 200 mg	
	Semaine 12 N = 309	Semaine 28* N = 285	Semaine 12 N = 308	Semaine 28* N = 288
Réponse PASI 75, n (%)	197 (63,8)	229 (80,4)	192 (62,3)	236 (81,9)
Réponse PGA 0 ou 1, n (%)	179 (57,9)	188 (66,0)	182 (59,1)	199 (69,1)
Réponse PASI 90, n (%)	107 (34,6)	147 (51,6)	109 (35,4)	170 (59,0)
Réponse PASI 100, n (%)	43 (13,9)	67 (23,5)	43 (14,0)	91 (31,5)

* Données observées

▪ Maintien de la réponse jusqu'à S64

Les patients ayant été traités de manière continue par tildrakizumab 100 ou 200 mg et qui étaient répondeurs PASI 75 à S28 ont été re-randomisés afin de soit continuer le traitement actif précédemment reçu soit de recevoir le placebo.

Chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg et 200 mg et répondeurs PASI 75 à S28 (continuant à la même dose), les pourcentages de répondeurs PASI 75, 90, 100 et PGA 0-1 ont été stables jusqu'à la semaine 64 (voir Tableau 5). Malgré l'absence d'imputation pour les données manquantes, il convient de noter que le nombre de patients avec des données disponibles était stable au cours du temps (i.e. seulement 5 patients ont été perdus de vue ce qui représentait 2,2 % des patients à S28).

Tableau 5 : Résultats obtenus à S64 chez les patients traités en continu par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg et qui étaient répondeurs PASI 75 à S28 (FAS, données observées) – étude ReSURFACE 1

Critères de jugement	Tildrakizumab 100 mg		Tildrakizumab 200 mg	
	Semaine 32 N = 112	Semaine 64 N = 112	Semaine 32 N = 116	Semaine 64 N = 114
Réponse PASI 75, n (%)	107 (95,5)	98 (87,5)	114 (98,3)	107 (93,9)
Réponse PGA 0 ou 1, n (%)	90 (80,4)	69 (61,6)	90 (78,3)	87 (76,3)
Réponse PASI 90, n (%)	78 (69,6)	65 (58)	79 (68,1)	85 (74,6)
Réponse PASI 100, n (%)	36 (32,1)	36 (32,1)	44 (37,9)	46 (40,4)

▪ **Rechute consécutivement à l'arrêt du traitement**

Chez les patients répondeurs PASI 75 à S28 dans les groupes tildrakizumab, les patients ont été re-randomisés pour poursuivre le traitement par tildrakizumab ou pour recevoir le placebo.

Chez les patients re-randomisés sous placebo, 88,2 % (45/51) des patients traités par tildrakizumab 100 mg avant la semaine 28 et 90 % des patients traités par tildrakizumab 200 mg avant la semaine 28 n'avaient pas rechuté.

8.1.1.2 Phase d'extension à long terme (4 ans)

A l'issue des 64 semaines de l'étude initiale ReSURFACE 1, les patients pouvaient entrer dans la phase d'extension ouverte d'une durée 4 ans (soit 268 semaines depuis le début de l'étude initiale) dont l'objectif principal était le suivi de la tolérance. Le maintien de la réponse clinique à long terme a également été évalué.

Les patients inclus devaient répondre aux critères suivants :

- avoir terminé la phase initiale de l'étude (64 semaines),
- avoir atteint une amélioration d'au moins 50 % du score PASI à la fin de la phase initiale de base,
- avoir été traités par tildrakizumab lors des 12 semaines précédant la fin de la phase initiale.

Les patients traités ou devant être traités par l'un des médicaments, suppléments et autres substances interdits durant l'étude ne pouvaient être inclus, soit les traitements suivants :

- traitements topiques du psoriasis (hormis les corticoïdes de classe VI ou VII)
- traitements conventionnels systémiques du psoriasis (tels que ciclosporine, méthotrexate, acitrétine, esters d'acide fumarique) ou photothérapie
- corticoïdes oraux ou injectables
- traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)
- traitement expérimental non biologique
- traitement expérimental biologique.

Au cours de la phase d'extension, les patients ont continué à recevoir le traitement reçu au cours de la partie 3 de l'étude initiale, soit le tildrakizumab 100 mg ou 200 mg, quel que soit leur traitement dans la phase initiale (tildrakizumab 100 mg ou 200 mg, ou placebo).

Les résultats présentés sont purement descriptifs et doivent être considérés à titre exploratoire.

Résultats :

▮ **Effectifs**

Parmi les 638 patients ayant terminé la partie 3 de l'étude de base (soit 82,6 % de l'effectif de l'étude initiale), 506 (65,5 %) patients ont été inclus dans la phase d'extension.

Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe de traitement a terminé la phase d'extension de 4 ans : 171 dans le groupe tildrakizumab 100 mg (71,5 %) et 208 (77,9 %) dans le groupe tildrakizumab 200 mg.

La raison la plus fréquente était le retrait du consentement : 22 patients dans le groupe tildrakizumab 100 mg (9,2 %) et 25 patients dans le groupe tildrakizumab 200 mg (9,4 %). Vingt-quatre patients ont été perdus de vue (4,7 %). Un total de 27 (5,3 %) patients a arrêté l'étude en lien avec des

événements indésirables : 19 patients dans le groupe tildrakizumab 100 mg (7,9 %), et 8 patients dans le groupe tildrakizumab 200 mg (3 %).

► **Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion dans l'étude d'extension étaient similaires entre les 2 groupes de traitement et similaires aux caractéristiques de la population incluse dans l'étude initiale.

► **Résultats en termes de réponses PASI et PGA**

Chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg, les pourcentages de répondeurs obtenus à S64 en termes de PASI 75, PASI 90, PASI 100 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sont restés stables tout au long de la phase d'extension de 4 ans chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg (voir Tableau 6) et tildrakizumab 200 mg (voir Tableau 7). Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients qui étaient répondeurs PASI 75 à S64.

Tableau 6 : Réponse clinique au cours du temps chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg (FAS, données observées) – Phase d'extension de l'étude ReSURFACE 1

Critères de jugement	Tildrakizumab 100 mg				
	Semaine 64	Semaine 112	Semaine 160	Semaine 220	Semaine 268
Réponse PASI :	N = 239	N = 221	N = 205	N = 180	N = 169
PASI 75, n (%)	209 (87,4)	187 (84,6)	173 (84,4)	148 (82,2)	148 (87,6)
PASI 90, n (%)	128 (53,6)	119 (53,8)	118 (57,6)	101 (56,1)	99 (58,6)
PASI 100, n (%)	73 (30,5)	58 (26,2)	51 (24,9)	50 (27,8)	50 (29,6)
Réponse PGA 0-1 avec réduction ≥ 2 , n (%)	N = 239 155/239 (64,9)	N = 221 123/221 (55,7)	N = 205 128/205 (62,4)	N = 180 106/180 (58,9)	N = 169 99/169 (58,6)

Tableau 7 : Réponse clinique au cours du temps chez les patients traités par tildrakizumab 200 mg (FAS, données observées) – Phase d'extension de l'étude ReSURFACE 1

Critères de jugement	Tildrakizumab 200 mg				
	Semaine 64	Semaine 112	Semaine 160	Semaine 220	Semaine 268
Réponse PASI :	N = 267	N = 250	N = 248	N = 230	N = 208
PASI 75, n (%)	218 (81,6)	189 (75,6)	188 (75,8)	187 (81,3)	175 (84,1)
PASI 90, n (%)	140 (52,4)	132 (52,8)	127 (51,2)	126 (54,8)	125 (60,1)
PASI 100, n (%)	72 (27,0)	63 (25,2)	64 (25,8)	63 (27,4)	61 (29,3)
Réponse PGA 0-1 avec réduction ≥ 2 , n (%)	N = 267 167 (62,5)	N = 245 135 (55,1)	N = 247 141 (57,1)	N = 230 138 (60,0)	N = 208 127 (61,1)

8.1.2 Etude ReSURFACE 2 versus placebo et etanercept

8.1.2.1 Phase initiale de l'étude

Référence	Etude ReSURFACE 2 (P011) Versus placebo et etanercept
Clinicaltrials.gov	NCT01729754
Objectif principal	Démontrer la supériorité du tildrakizumab comparativement au placebo chez des patients adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ou par photothérapie. La comparaison à l'etanercept était un objectif secondaire de l'étude.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus placebo et etanercept, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. La randomisation était stratifiée en fonction des critères suivants : - du poids du patient (≤ 90 kg ou > 90 kg),

	<ul style="list-style-type: none"> - de l'échec à au moins un traitement systémique non biologique (i.e. méthotrexate, ciclosporine et photothérapie) (oui ou non). - de l'exposition antérieure à un traitement biologique du psoriasis (oui ou non). <p>Un maximum de 40 % de patients randomisés pouvait avoir reçu un traitement antérieur par biologique pour son psoriasis. Un maximum de 30 % de patients randomisés pouvait avoir un diagnostic de rhumatisme psoriasique à l'inclusion.</p>														
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} patient, 1^{ère} visite : 12 février 2013 ▪ Dernier patient, dernière visite : 28 septembre 2015 ▪ Date du rapport de l'étude de base (52 semaines) : 22 février 2017 ▪ Etude réalisée dans 132 centres dans 13 pays (Allemagne, Etats-Unis, Italie, Canada, France, Belgique, Autriche, Pologne, Israël, Danemark, Hongrie, République Tchèque et Pays-Bas) ▪ Il y avait 5 centres en France ayant inclus 43 patients. ▪ Durée de l'étude : la période de base était de 52 semaines et a été suivi d'une étude d'extension ouverte et optionnelle (suivi additionnel de 192 semaines présenté distinctement) 														
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age \geq 18 ans ▪ Psoriasis en plaques modéré à sévère stable, diagnostiqué au moins 6 mois avant la première administration du traitement de l'étude et défini comme suit aux moments du diagnostic et de l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de la surface corporelle \geq 10 % - Score PASI \geq 12 - Score global de sévérité de la maladie évalué par le médecin (PGA) au moins modéré (\geq 3) ▪ Patients éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie. 														
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Présence prédominante d'autres formes spécifiques de psoriasis (par exemple, psoriasis pustuleux, psoriasis érythrodermique ou en goutte), ▪ Psoriasis possiblement induit ou exacerbé par un traitement médicamenteux ▪ Patient précédemment traité par etanercept. ▪ Patients ayant déjà pris du tildrakizumab ou d'autres inhibiteurs de la voie IL-23/Th-17, incluant les antagonistes p40, p19 et IL-17. ▪ Patients ayant reçu l'un des traitements ci-dessous durant la période de <i>wash-out</i> avant la randomisation : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Médicaments, suppléments et autres substances interdits</th> <th>Durée de la période de wash-out</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Traitements topiques du psoriasis</td> <td>2 semaines</td> </tr> <tr> <td>Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie</td> <td>4 semaines</td> </tr> <tr> <td>Corticostéroïde oral ou injectable</td> <td>4 semaines</td> </tr> <tr> <td>Traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)</td> <td>12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)</td> </tr> <tr> <td>Traitement expérimental non biologique</td> <td>4 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)</td> </tr> <tr> <td>Traitement expérimental biologique</td> <td>12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)</td> </tr> </tbody> </table>	Médicaments, suppléments et autres substances interdits	Durée de la période de wash-out	Traitements topiques du psoriasis	2 semaines	Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie	4 semaines	Corticostéroïde oral ou injectable	4 semaines	Traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)	Traitement expérimental non biologique	4 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)	Traitement expérimental biologique	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)
Médicaments, suppléments et autres substances interdits	Durée de la période de wash-out														
Traitements topiques du psoriasis	2 semaines														
Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie	4 semaines														
Corticostéroïde oral ou injectable	4 semaines														
Traitements biologiques (incluant les anticorps monoclonaux, alefacept)	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)														
Traitement expérimental non biologique	4 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)														
Traitement expérimental biologique	12 semaines ou 5 demi-vies (le plus long des deux)														
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients des groupes A et B n'ayant pas atteint au moins une réponse PASI 50 à S28 ont arrêté l'étude ▪ Patients du groupe D ayant atteint une réponse PASI 75 à S28 ont arrêté l'étude 														
Schéma de l'étude et traitements étudiés	<p>Quatre différents traitements ont été étudiés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe A : tildrakizumab 200 mg administré en sous-cutané (SC) (2 seringues préremplies de 100 mg), aux semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines ▪ Groupe B : tildrakizumab 100 mg SC (1 seringue préremplie de 100 mg), aux semaines 0, 4 puis toutes les 12 semaines ▪ Groupe C : placebo SC aux semaines 0, 4 et 12. ▪ Groupe D : etanercept 50 mg SC 2x/semaine jusqu'à la semaine 12 puis toutes les semaines jusqu'à la semaine 28 <p>L'ensemble des patients ont reçu des doses additionnelles de placebo pour maintenir l'aveugle. Les patients ont reçu le traitement actif ou le placebo correspondant au tildrakizumab ou à l'etanercept selon le groupe attribué par la randomisation.</p>														

Partie 1 (semaines 0 à 12) : Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 2 : 1 : 2 afin de recevoir le tildrakizumab 200 mg (groupe A), le tildrakizumab 100 mg (groupe B), le placebo (groupe C) ou l'etanercept 50 mg (groupe D) selon les schémas d'administration décrits ci-dessus.

Partie 2 (Semaines 12 à 28) :

Groupes A et B : nouvelle dose de tildrakizumab à S16.

Groupe C : re-randomisation selon un ratio 1 : 1 pour recevoir du tildrakizumab 200 ou 100 mg S12 et S16.

Groupe D : dose hebdomadaire d'etanercept jusqu'à S28. Pour maintenir le double aveugle, les patients des groupes A, B et D ont reçu le placebo du tildrakizumab à S12. De plus, les patients des groupes A, B et C ont reçu le placebo d'etanercept une fois par semaine de S12 à S28.

Partie 3 (Semaines 28 à 64) :

Groupe A :

- Répondeurs PASI 75 : re-randomisation (1 : 1) afin de :
 - ⇒ Soit poursuivre le traitement par **tildrakizumab 200 mg**
 - ⇒ Soit recevoir le **tildrakizumab 100 mg**toutes les 12 semaines (aux semaines 28, 40 et 52)
- Répondeurs partiels (amélioration ≥ 50 % et <75 % du score PASI) : les patients restaient sous **tildrakizumab 200 mg** toutes les 12 semaines ;
- Non-répondeurs (amélioration < 50 % du score PASI) : les patients ont arrêté l'étude

Groupe B :

- Répondeurs PASI 75 : les patients restaient **sous tildrakizumab 100 mg** toutes les 12 semaines (aux semaines 28, 40 et 52) ;
- Répondeurs partiels : re-randomisation (1 : 1) afin de :
 - ⇒ soit poursuivre le traitement par **tildrakizumab 100 mg**
 - ⇒ recevoir le **tildrakizumab 200 mg**toutes les 12 semaines (aux semaines 28, 40 et 52) ;
- Non-répondeurs : Les patients ont arrêté l'étude.

Groupe C :

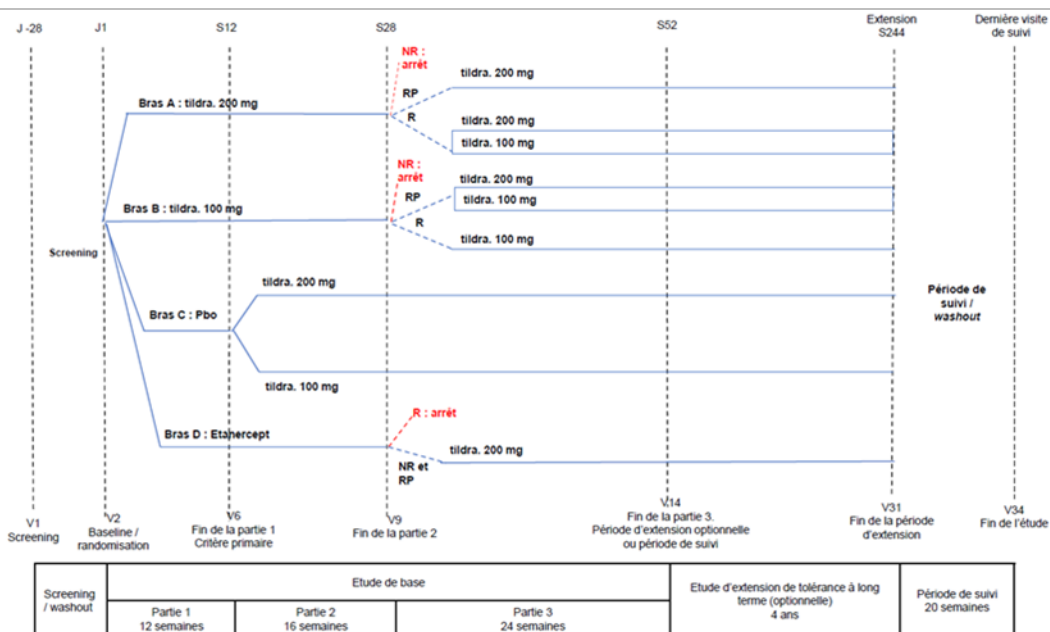
- Les patients ont continué à recevoir, conformément à leur randomisation à S12, une dose de **tildrakizumab 100 mg ou 200 mg** aux semaines 28, 40 et 52 quelle que soit leur réponse à S28.

Groupe D :

- Répondeurs PASI 75 : Les patients ont arrêté l'étude ;
- Répondeurs partiels et Non-répondeurs : **tildrakizumab 200 mg** à S32, S36 et S48.

Des doses additionnelles de placebo ont été administrées pour maintenir l'aveugle.

Figure 2 : Schéma de l'étude ReSURFACE 2 (P011)



L'utilisation des corticoïdes n'était pas autorisée lors de la période de base de l'étude ReSURFACE 2.

Co-critères de jugement principaux

- Critères principaux hiérarchisés de la comparaison tildrakizumab (100 mg et 200 mg) vs placebo :
- Pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12
 - Pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 à S12 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion

Critères de jugement secondaires

- Critères de jugements secondaires hiérarchisés (voir paragraphe méthode d'analyse des résultats) pour les comparaisons tildrakizumab (100 mg et 200 mg) vs placebo ou vs etanercept :
- Pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12
 - Pourcentage de répondeurs PASI 75 aux semaines 12 et 28
 - Pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 aux semaines 12 et 28
 - Pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion
 - Pourcentage de répondeurs PASI 100 à S12
- Critères de jugement secondaires exploratoires :
- Pourcentage de répondeurs PASI 75 aux semaines 40 et 52
 - Pourcentage de répondeurs PASI 90 et PASI 100 aux semaines 28, 40 et 52
 - Pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion aux semaines 40 et 52
 - Pourcentage de répondeurs PASI 75 et Pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à S52 parmi les patients non répondeurs à l'etanercept (patients ayant une réponse $< 75\%$ à S28) et traités par la suite avec tildrakizumab
 - Variation par rapport à l'inclusion du *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) aux semaines 12, 28, 40 et 52
 - Pourcentage de répondeurs DLQI de 0 ou 1 aux semaines 12, 28, 40 et 52
 - Variation par rapport à l'inclusion du score PASI au cours du temps

<p>Taille d'échantillon</p>	<p>Au total, 1050 patients devaient être randomisés selon un ratio 2:2:1:2 dans le groupe tildrakizumab 200 mg (N = 300), tildrakizumab 100 mg (N = 300), placebo (N = 150) ou etanercept (N = 300).</p> <p>En supposant un pourcentage répondeurs de 10 % dans le groupe placebo pour les réponses PASI 75 et PGA de 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, l'étude avait une puissance de plus de 99 % pour détecter une différence de 57 % entre le tildrakizumab et le placebo pour le pourcentage de répondeurs PASI 75 et une différence de 55 % entre le tildrakizumab et le placebo pour le pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion avec un risque alpha de 0,05.</p> <p>De plus, en supposant dans le groupe etanercept, un pourcentage de répondeurs PASI 75 d'environ 56 % et un pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion d'environ 49 %, l'étude avait une puissance de plus de 99 % pour détecter une différence de 17 % entre le tildrakizumab et l'etanercept en termes de pourcentage de répondeurs PASI75 et une différence de 20 % entre le tildrakizumab et l'etanercept en termes de pourcentage de répondeurs PGA de 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion avec un risque alpha de 0,05.</p> <p>En supposant un pourcentage de répondeurs PASI 90 dans le groupe placebo de 2 % l'étude avait une puissance de plus de 99 % pour détecter une différence de 30 % entre le tildrakizumab et le placebo en termes de réponse PASI 90. En supposant un taux de réponse PASI 100 dans le groupe placebo de 1 %, l'étude avait une puissance de 99 % pour détecter une différence de 10 % entre le tildrakizumab et le placebo en termes de réponse PASI 100.</p> <p>Une différence de 10 % entre le tildrakizumab et l'etanercept pour le pourcentage de répondeurs PASI 90 pouvait être détectée avec une puissance de 73 % en supposant un pourcentage de répondeurs PASI 90 dans le groupe etanercept de 30 %.</p> <p>Une différence de 5 % entre le tildrakizumab et l'etanercept pour le pourcentage de répondeurs PASI 100 pouvait être détectée avec une puissance de 46 % en supposant un taux de réponse PASI 90 dans le groupe etanercept de 10 %.</p> <p>En supposant un taux d'échec de 15 %, 1 235 patients devaient être sélectionnés.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>▪ Populations d'analyse</p> <p><u>Population Full Analysis Set (FAS)</u> : population principale d'analyse d'efficacité définie spécifiquement pour chaque partie de l'étude compte tenu des traitements différents administrés lors des différentes parties.</p> <p><u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : ensemble des patients randomisés selon le traitement attribué. Cette population a été utilisée comme analyse de sensibilité des critères principaux et critères secondaires principaux.</p> <p><u>Population per protocole (PP)</u> : population FAS après exclusion des patients ayant eu une déviation au protocole pouvant affecter les résultats des critères principaux de jugement. Les violations au protocole concernées étaient les suivantes : non-respect d'un critère important d'inclusion, non observance du traitement lors de la partie 1, arrêt du traitement avant l'administration de la semaine 4 ou non prise de la dose de la semaine 4, mauvaise allocation d'un kit de traitement de lors de la partie 1, utilisation d'un médicament interdit et non-respect de critères d'exclusion spécifiques.</p> <p><u>Population as treated (ASaT)</u> : population principale d'analyse de la tolérance définie spécifiquement pour chaque partie de l'étude compte tenu des traitements différents administrés lors des différentes parties. Pour l'ensemble des parties, au moins 1 évaluation obtenue après au moins 1 dose de médicament à l'étude était nécessaire pour qu'un sujet soit inclus dans l'analyse de chaque paramètre spécifique.</p> <p><u>Parties 1 et 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population FAS : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose de médicament d'étude de la partie 1 ou de la partie 2, en fonction du traitement attribué. - Population ITT : ensemble des patients randomisés selon le traitement attribué - Population PP : Patients de la population FAS qui répondaient aux critères d'éligibilité et d'évaluation - Population ASaT : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins 1 dose de médicament d'étude de la partie 1 ou de la partie 2 (selon le traitement effectivement reçu) <p><u>Partie 3</u></p>

- Population FAS : tous les patients qui sont entrés dans la partie 3 et qui ont reçu au moins 1 dose de traitement de cette phase selon le traitement attribué
- Population ASaT : tous les patients qui sont entrés dans la partie 3 et qui ont reçu au moins 1 dose de traitement au cours de cette phase (selon le traitement effectivement reçu)

- **Méthode d'analyse**

Critères de jugement principaux

Les critères de jugement principaux ont été analysés dans la population FAS par le test CMH (*Cochran-Mantel-Haenszel*) stratifié en fonction du poids du patients (≤ 90 kg ou > 90 kg), de l'exposition antérieure à un traitement biologique du psoriasis (oui ou non). Chaque dose de tildrakizumab a été comparée au placebo à S12. Les patients avec des données manquantes étaient considérés comme non répondeurs.

Analyses complémentaires

Une analyse en intention de traiter (ITT) et une analyse en *per protocol* (PP) devaient être effectuées si elles étaient jugées appropriées en tant qu'analyses complémentaires en utilisant le même test CMH et la même approche de traitement des données manquantes que décrite ci-dessus. Une deuxième analyse complémentaire a été faite sur la population FAS dans laquelle les données manquantes étaient imputées selon la méthode LOCF (*Last Observation Carried Forward*).

Une analyse de sensibilité additionnelle était réalisée en utilisant des imputations multiples.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères secondaires principaux d'efficacité étaient analysés de la même façon que les critères principaux.

Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la répétition des tests, les critères de jugement principaux et les principaux critères de jugement secondaires ont été évalués selon une procédure hiérarchisée selon l'ordre suivant :

Rang	Comparaison	Critère de jugement
1	Tildrakizumab 200 mg vs placebo	% répondeurs PASI 75 à S12 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S12
2	Tildrakizumab 100 mg vs placebo	% répondeurs PASI 75 à S12 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S12
3	Tildrakizumab 200 mg vs placebo	% répondeurs PASI 90 S12
4	Tildrakizumab 100 mg vs placebo	% répondeurs PASI 90 S12
5	Tildrakizumab 200 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 75 à S12 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S12
6	Tildrakizumab 200 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 75 à S28 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S28
7	Tildrakizumab 200 mg vs placebo	% répondeurs PASI 100 S12
8	Tildrakizumab 100 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 75 à S12 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S12
9	Tildrakizumab 100 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 75 à S28 <u>et</u> % répondeurs PGA 0 ou 1 à S28
10	Tildrakizumab 100 mg vs placebo	% répondeurs PASI 100 S12
11	Tildrakizumab 200 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 90 S12
12	Tildrakizumab 200 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 100 S12
13	Tildrakizumab 100 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 90 S12
14	Tildrakizumab 100 mg vs etanercept	% répondeurs PASI 100 S12

Résultats :

► **Effectifs**

Au total, 1090 patients ont été randomisés (population ITT) dont :

- 156 dans le groupe placebo,
- 307 dans le groupe tildrakizumab 100 mg,
- 314 dans le groupe tildrakizumab 200 mg et
- 313 dans le groupe etanercept.

Parmi les 1 090 patients randomisés, 1 026 (94,1 %) ont terminé la partie 1 de l'étude de base (S0 à S12) et 1 025 sujets ont continué dans la partie 2 de l'étude de base (S12 à S28). Parmi ces patients, 995 (97,1 %) ont terminé la partie 2 et 794 patients ont participé à la partie 3 (S28 à S52). Parmi ces patients, 756 (95,2 %) ont terminé la partie 3. Parmi les 756 (69,4 %) patients ayant terminé l'étude de base, 731 (67,1 %) patients ont été inclus dans l'étude extension à long terme.

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 21,5 % et 14,0 % dans les groupes tildrakizumab 100 mg et 200 mg respectivement, de 16,0 % dans le groupe placebo et de 63,6 % dans le groupe etanercept.

Les raisons principales de l'arrêt de l'étude ont été :

- Groupe tildrakizumab 100 mg : retrait du consentement (3,9 %), patient perdu de vue (2,3 %) et événement indésirable (2,0 %) ;
- Groupe tildrakizumab 200 mg : retrait du consentement (4,1 %), événement indésirable (1,6 %) et patient perdu de vue) ;
- Groupe placebo : retrait du consentement ((5,8 %), patient perdu de vue (3,2 %), manque d'efficacité (2,6 %) et événement indésirable (1,9 %) :
- Groupe etanercept : événement indésirable (3,2 %), retrait du consentement (3,2 %), manque d'efficacité (1,9 %), patient perdu de vue (1,6 %) et décision du médecin (1,3 %). Par ailleurs, un total de 51,1 % des patients ont arrêté l'étude pour des raisons diverses autres que celles recherchées spécifiquement.

▀ Principales caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes (voir Tableau 7). Les patients étaient principalement des hommes (71,5 %) et étaient âgés de 45,2 ans en moyenne. Les patients avaient un score PASI moyen de 20,1 points, une surface corporelle atteinte de moyenne de 32,4 %. Pour la majorité des patients, le score PGA était modéré (61,7 %) ou modéré à sévère (31,8 %).

Seuls 12,3 % des patients avaient un antécédent de traitement par un traitement biologique, 39,1 % par un traitement non biologique et 41,3 % par photothérapie.

Tableau 7 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ReSURFACE 2

Caractéristiques des patients et de la maladie	Placebo N = 156	Tildrakizumab 100 mg N = 307	Tildrakizumab 200 mg N = 314	Etanercept N = 313	Total N = 1090
Sexe, n (%)					
Masculin	112 (71,8)	220 (71,7)	225 (71,7)	222 (70,9)	779 (71,5)
Féminin	44 (28,2)	87 (28,3)	89 (28,3)	91 (29,1)	311 (28,5)
Age (Années)					
Moyenne (ET)	46,4 (12,2)	44,6 (13,59)	44,6 (13,62)	45,8 (13,97)	45,2 (13,52)
Poids (kg)					
Moyenne (ET)	88,7 (22,7)	89,35 (22,1)	88,35 (21,2)	87,97 (21,48)	88,58 (21,75)
Sévérité de la maladie à l'inclusion					
Score PASI					
Moyenne (ET)	20 (7,57)	20,5 (7,63)	19,8 (7,52)	20,2 (7,36)	20,1 (7,51)
Surface corporelle atteinte, (%)					
Moyenne (ET)	31,3 (14,75)	34,2 (18,4)	31,8 (17,16)	31,6 (16,58)	32,4 (17,07)
PGA n (%)					
Modéré (3)	91 (58,3)	196 (63,8)	193 (61,5)	193 (61,7)	673 (61,7)
Modéré à sévère (4)	52 (33,3)	95 (30,9)	97 (30,9)	103 (32,9)	347 (31,8)
Sévère (5)	5 (3,2)	5 (1,6)	7 (2,2)	7 (2,2)	24 (2,2)
Qualité de vie : score DLQI					
Moyenne (ET)	13,7 (6,98)	14,8 (7,24)	13,2 (7,03)	14,5 (7,2)	ND
Rhumatisme Psoriasique					
n (%)	23 (14,7)	48 (15,6)	42 (13,4)	41 (13,1)	154 (14,1)
Traitements antérieurs, n (%)					

Traitements biologiques	20 (12,2)	39 (12,7)	38 (12,1)	37 (11,8)	134 (12,3)
Adalimumab	8 (5,1)	13 (4,2)	12 (3,8)	16 (5,1)	49 (4,5)
Infliximab	1 (0,6)	6 (2)	5 (1,6)	2 (0,6)	14 (1,3)
Traitements non biologiques					
Méthotrexate	41 (26,3)	80 (26,1)	81 (25,8)	80 (25,6)	282 (25,9)
Ciclosporine	13 (8,3)	49 (16)	37 (11,8)	36 (11,5)	135 (12,4)
Apremilast	2 (1,3)	4 (1,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	9 (0,8)
Photothérapie	63 (40,4)	125 (40,7)	125 (39,8)	137 (43,8)	450 (41,3)

► Critères de jugements principaux (population FAS)

Test 1 et 2 : selon l'ordre hiérarchique préétabli, une différence significative en faveur de chacune des doses de tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport au placebo a été mise en évidence sur les deux critères de jugement principaux (voir Tableau 8), soit en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 61,2 % et 65,6 % respectivement versus 5,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 à S12 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion : 54,7 % et 59,2 % versus 4,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Par conséquent, il pouvait être conclu à la supériorité des deux doses de tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport au placebo.

Les différentes analyses de sensibilité prévues par le protocole (population ITT, population PP, population FAS utilisant LOCF et population FAS avec imputations multiples) ont confirmé les résultats de l'analyse principale pour chacun des critères principaux.

Tableau 8 : Résultats sur les critères de jugement principaux évalués à S12 – étude ReSURFACE 2 (FAS)

Critères de jugement principaux	Placebo N = 156	Tildrakizumab 100 mg N = 307	Tildrakizumab 200 mg N = 314	Etanercept N = 313
PASI 75 à la semaine 12				
Répondeurs – n (%)	9 (5,8)	188 (61,2)	206 (65,6)	151 (48,2)
Différence vs placebo, IC _{95%} p	-	55,0 [48,3 ; 61,8] < 0,001	59,8 [52,9 ; 65,9] < 0,001	
PGA 0-1 à la semaine 12 avec amélioration ≥ 2 points				
Répondeurs – n (%)	7 (4,5)	168 (54,7)	186 (59,2)	149 (47,6)
Différence vs placebo, IC _{95%} p	-	50,2 [43,2 ; 56,5] < 0,001	54,7 [47,9 ; 60,8] < 0,001	

► Critères de jugements secondaires hiérarchisés

Tests 3 et 4 : Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12 (vs placebo)

Le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg a été supérieur au placebo en termes de répondeurs PASI 90 à S12 :

- tildrakizumab 100 mg vs placebo : 38,8 % vs 1,3 % ($p < 0,001$)
- tildrakizumab 200 mg vs placebo : 36,6 % vs 1,3 % ($p < 0,001$)

Tests 5 et 6 : Pourcentage de répondeurs PASI 75 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion aux semaines 12 et 28 (tildrakizumab 200 mg vs etanercept)

Le tildrakizumab 200 mg a été supérieur à l'etanercept en termes de réponses PASI 75 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points :

A la semaine 12 :

- réponse PASI 75 : 65,6 % vs 48,2 % ($p < 0,001$)
- PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points : 59,2 % vs 47,6 % ($p = 0,003$)

A la semaine 28/

- réponse PASI 75 : 72,6 % vs 53,6 % ($p < 0,001$)
- PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points : 69,2 % vs 45,3 % ($p < 0,001$)

Test 7 : Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 (tildrakizumab 200 mg vs placebo)

Le tildrakizumab 200 mg a été supérieur au placebo en termes de réponse PASI 100 : 11,8 % vs 0 % ($p < 0,001$)

Test 8 : Pourcentage de répondeurs PASI 75 et pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 12 (tildrakizumab 100 mg vs etanercept)

Le tildrakizumab 100 mg a été supérieur au placebo en termes de réponse PASI 75 mais pas en termes de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à la semaine 12 : 11,8 % vs 0 % ($p < 0,001$) :

- réponse PASI 75 : 61,2 % vs 48,2 % ($p < 0,001$)
- réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points : 54,7 % vs 47,6 % ($p = 0,066$)

Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse des tests suivants dans la hiérarchie.

Les résultats sur les tests suivants présentés ci-après doivent être considérés à visée exploratoires :

Pourcentage de répondeurs PASI 75 et pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à la semaine 28 (tildrakizumab 100 mg vs etanercept) :

- réponse PASI 75 à S28 : 73,5 % vs 53,6 % respectivement
- réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à S28 : 64,6 % vs 45,3 respectivement.

Pourcentage de répondeurs PASI 100 à la semaine 12 (tildrakizumab 100 mg vs placebo) : 12,4 % vs 0 % respectivement.

Pourcentage de répondeurs PASI 90 et PASI 100 à la semaine 12 (tildrakizumab 100 mg et vs etanercept) :

- Réponse PASI 90 à S12 : 38,8 % et 36,6 % dans les groupes tildrakizumab 100 mg et 200 mg et 21,4 % dans le groupe etanercept
- Réponse PASI 100 à S12 : 12,4 % et 11,8 % dans les groupes tildrakizumab 100 et 200 mg et 4,8 % dans le groupe etanercept.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

▪ **Maintien de la réponse jusqu'à S28**

Les patients des groupes tildrakizumab 100 mg et 200 mg ont reçu le placebo à S12 afin de maintenir l'aveugle sur cette période.

Les résultats à S28 ont suggéré le maintien de la réponse obtenue à S12 jusqu'à ce terme chez les patients traités depuis le début de l'étude par tildrakizumab 100 mg et 200 mg ainsi que chez ceux traités par etanercept en termes de réponse PASI 75, PASI 90 et PASI 100 (voir Tableau 9).

▪ **Maintien de la réponse jusqu'à S52**

Chez les patients traités depuis le début de l'étude par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg, les résultats à S52 ont suggéré le maintien jusqu'à ce terme des pourcentages de répondeurs obtenus à S28 en termes de PASI 75, PASI 90, PASI 100 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion (voir Tableau 10).

Tableau 9 : Résultats à S28 en termes de réponse PASI 75, PASI 90, PASI 100 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg depuis le début de l'étude - étude RESURFACE 2 (FAS)

Critères de jugement	Tildrakizumab 100 mg	Tildrakizumab 200 mg	Etanercept 50 mg
Réponse PASI :	N = 290	N = 293	N = 277
Réponse PASI 75, n (%)	216 (74,5)	217 (74,1)	155 (56,0)
Réponse PASI 90, n (%)	161 (55,5)	169 (57,7)	85 (30,7)
Réponse PASI 100, n (%)	66 (22,8)	79 (27,0)	31 (11,2)

PGA 0 ou 1 avec réduction ≥ 2, n (%)	N = 290	N = 290	N = 290
	190 (65,5)	207 (71,4)	131 (47,8)

Tableau 10 : Résultats à S52 en termes de réponse PASI 75, PASI 90, PASI 100 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion chez les patients répondeurs PASI 75 à S28 traités par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg depuis le début de l'étude - étude RESURFACE 2 (FAS)

Critères de jugement	Tildrakizumab 100 mg → 100 mg	Tildrakizumab 200 mg → 100 mg	Tildrakizumab 200 mg → 200 mg
Réponse PASI :	N = 204	N = 104	N = 105
Réponse PASI 75, n (%)	191 (93,6)	98 (94,2)	105 (97,1)
Réponse PASI 90, n (%)	160 (78,4)	71 (68,3)	86 (81,9)
Réponse PASI 100, n (%)	72 (35,3)	39 (37,5)	49 (46,7)
PGA 0 ou 1 avec réduction ≥ 2, n (%)	N = 204	N = 103	N = 105
	162 (79,4)	80 (77,7)	89 (84,8)

8.1.2.2 Phase d'extension à long terme (4 ans)

A l'issue des 52 semaines de l'étude initiale ReSURFACE 2, les patients pouvaient entrer dans la phase d'extension ouverte d'une durée de 4 ans (soit 244 semaines depuis le début de la phase initiale de l'étude ReSURFACE 2) dont l'objectif principal était le suivi de la tolérance. Le maintien de la réponse clinique à long terme a également été évalué.

Le protocole était similaire à celui de la phase d'extension de l'étude ReSURFACE 1.

Au cours de la phase d'extension, les patients ont continué à recevoir le traitement reçu au cours de la partie 3 de l'étude initiale, soit le tildrakizumab 100 mg ou 200 mg, quel que soit leur traitement dans la phase initiale (tildrakizumab 100 mg ou 200 mg, le placebo ou l'etanercept).

Les résultats présentés sont purement descriptifs et doivent être considérés à titre exploratoire.

Résultats :

► Effectifs

Parmi les 756 patients ayant terminé la partie 3 de l'étude de base (soit 69,4 % de l'effectif initial), 731 (67,1%) patients ont été inclus dans la phase d'extension à long terme.

Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe de traitement a terminé la phase d'extension de 4 ans : 290 dans le groupe tildrakizumab 100 mg (76,1 %) et 272 (77,9 %) dans le groupe tildrakizumab 200 mg.

La raison la plus fréquente était le retrait du consentement : 35 patients dans le groupe tildrakizumab 100 mg (9,2 %) et 24 patients dans le groupe tildrakizumab 200 mg (6,9 %). Vingt-huit patients ont été perdus de vue (3,8 %). Un total de 25 patients a arrêté l'étude en lien avec des événements indésirables : 14 patients dans le groupe tildrakizumab 100 mg (3,7 %), et 11 patients dans le groupe tildrakizumab 200 mg (3,2 %).

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion dans l'étude d'extension étaient similaires entre les 2 groupes de traitement mais aussi aux caractéristiques de la population incluse dans l'étude de base.

► Résultats sur les réponses PASI et PGA

Les pourcentages de répondeurs obtenus à S52 en termes de PASI 75, PASI 90, PASI 100 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion sont restés stables tout au long de la phase d'extension de 4 ans chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg (voir Tableau 11) et tildrakizumab 200 mg (voir Tableau 12). Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients qui étaient répondeurs PASI 75 à S52.

Tableau 11 : Réponse clinique au cours du temps chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg (FAS, données observées) – Phase d’extension de l’étude ReSURFACE 2

Critères de jugement	Tildrakizumab 100 mg				
	Semaine 52	Semaine 100	Semaine 148	Semaine 196	Semaine 244
Réponse PASI :	N = 376	N = 355	N = 322	N = 307	N = 282
PASI 75, n (%)	346 (92,0)	314 (88,5)	286 (88,8)	273 (88,9)	258 (91,5)
PASI 90, n (%)	262 (69,7)	229 (64,5)	207 (64,3)	210 (68,4)	200 (70,9)
PASI 100, n (%)	131 (34,8)	112 (31,5)	113 (35,1)	119 (38,8)	109 (38,7)
PGA 0-1 avec réduction ≥ 2, n (%)	N = 375	N = 351	N = 321	N = 305	N = 280
	281 (74,9)	231 (65,8)	210 (65,4)	206 (67,5)	202 (72,1)

Tableau 12 : Réponse clinique au cours du temps chez les patients traités par tildrakizumab 200 mg (FAS, données observées) – Phase d’extension de l’étude ReSURFACE 2

Critères de jugement	Tildrakizumab 200 mg				
	Semaine 52	Semaine 100	Semaine 148	Semaine 196	Semaine 244
Réponse PASI :	N = 344	N = 332	N = 299	N = 286	N = 272
PASI 75, n (%)	305 (88,7)	278 (83,7)	265 (88,6)	249 (87,1)	245 (90,1)
PASI 90, n (%)	195 (56,7)	202 (60,8)	184 (61,5)	181 (63,3)	167 (61,4)
PASI 100, n (%)	99 (28,8)	104 (31,3)	90 (30,1)	94 (32,9)	104 (38,2)
PGA 0-1 avec réduction ≥ 2, n (%)	N = 341	N = 329	N = 296	N = 283	N = 269
	250 (73,3)	219 (66,6)	196 (66,2)	183 (64,7)	183 (68)

8.1.3 Méta-analyse de comparaison indirecte

Une méta-analyse en réseau utilisant une approche bayésienne a été réalisée pour évaluer l’efficacité de tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport à celle des autres traitements biologiques du psoriasis en plaques modéré à sévère en termes de score PASI 50, 75, 90 et 100.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée pour identifier les études cliniques randomisées comparatives ayant inclus des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévères, précédemment traités par un traitement biologique ou précédemment traités par un traitement systémique non biologique.

Les études ayant réalisé une comparaison avec l’un des traitements suivants ou avec un placebo / soins de support ont été incluses :

- adalimumab (40 mg/2 semaines)
- etanercept (25 mg 2 fois/semaine ou 50 mg 1 fois/semaine – données des deux doses ont été combinées)
- ixekizumab (80 mg/2 semaines)
- secukinumab (300mg/4semaines)
- ustekinumab (45 mg pour les patients ≤ 100 kg et 90 mg pour les patients > 100 kg toutes les 12 semaines ou 45 mg puis 90 mg toutes les 12 semaines)
- brodalumab (210 mg/semaines)
- guselkumab (100 mg/8 semaines)

Les traitements additionnels suivants pouvaient être utilisés :

- apremilast (30 mg deux fois par jour)
- dimethyl fumarate (dose maximale de 240 mg 3 fois/jour)

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon un modèle Bayésien hiérarchique à effet aléatoire, avec une probabilité multinomiale. Un lien probit a été développé pour les analyses simultanées des scores PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100).

La réponse PASI a été évaluée à deux moments distincts : 12 à 16 semaines et 24 à 28 semaines.

Les analyses reposent sur les hypothèses suivantes :

- Il a été considéré acceptable d’agréger les résultats des études de 12 et 16 semaines.

- Pour les comparaisons à 24 et 28 semaines, un cross-over étant réalisé dans la plupart des études avec arrêt du groupe placebo, il a été fait l'hypothèse d'un effet placebo constant au-delà de la semaine 16.

Résultats :

Un total de 45 études a été inclus dans la méta-analyse.

Pour la période 12-16 semaines, les résultats ont suggéré :

- un effet plus important du tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport à celui de l'etanercept en termes de réponse PASI 75/90/100,
- une absence de différence significative entre le tildrakizumab 100 mg, le tildrakizumab 200 mg, l'ustekinumab (45 et 90 mg) et l'adalimumab 40 mg en termes de réponse PASI 75/90/100,
- un effet plus important des autres traitements (secukinumab, ixekizumab, brodalumab et guselkumab), par rapport à celui du tildrakizumab 100 mg et 200 mg en termes de réponse 75/90/100.

Pour la période 24-28 semaines, les résultats ont suggéré :

- un effet plus important du tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport à celui de l'etanercept en termes de réponse PASI 75/90/100,
- une absence de différence significative entre le tildrakizumab 100 mg et 200 mg et les comparateurs ustekinumab (45 et 90 mg) et ixekizumab en termes de réponse PASI 75/90/100,
- une absence de différence significative entre le tildrakizumab 100 mg et l'adalimumab 40 mg en termes de PASI 75/90/100 et une absence de différence significative entre le tildrakizumab 200 mg et l'adalimumab 40 mg sur la réponse PASI 75 mais une supériorité en faveur du tildrakizumab 200 mg sur les réponses PASI 90/100.
- une supériorité du guselkumab et du secukinumab par rapport au tildrakizumab 100 mg et 200 mg sur les réponses PASI 75/90/100.

Toutefois, ces résultats issus de comparaisons indirectes par méta-analyse en réseau doivent être considérés à titre exploratoires et des études cliniques de comparaison directes sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité du tildrakizumab par rapport aux autres traitements systémiques biologiques du psoriasis.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études ReSURFACE 1 et 2 à l'aide du questionnaire DLQI dans des analyses exploratoires non incluses dans la liste des critères de jugement secondaires analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie dans le protocole. En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, il ne peut être tenu compte de ces résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude ReSURFACE 1

► Partie 1 jusqu'à S12 (période comparative versus placebo)

Après 12 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 47,2 % et 42,2 % dans les groupes tildrakizumab 100 mg et 200 mg et de 48,1 % dans le groupe placebo.

Ces EI ont été considérés comme liés au traitement chez 8,7 % (27/309) et 7,8 % (24/308) des patients traités par tildrakizumab 100 mg et 200 mg et chez 6,5 % (10/154) des patients sous placebo. Chaque type d'EI a concerné un seul patient excepté la fatigue rapportée chez

4 patients du groupe tildrakizumab 100 mg (versus 1 patient dans le groupe tildrakizumab 200 mg et 0 patient du groupe placebo).

Les EI liés au traitement, rapportés chez plus d'un patient ont été :

- dans le groupe tildrakizumab 100 mg : fatigue (n = 4), rhinopharyngite (n = 3), augmentation des alanine aminotransférases (n = 2), augmentation des gamma glutamyl transférases (n = 2), céphalée (n = 2), protéinurie (n = 2) ;
- dans le groupe tildrakizumab 200 mg : rhinopharyngite (n = 2), sinusite (n = 2), infection des voies respiratoires supérieures (n = 4), céphalée (n = 2) ;
- dans le groupe placebo : sinusite (n = 2), infection des voies respiratoires supérieures (n = 2),

Seul un patient du groupe tildrakizumab 200 mg a eu un EI grave (épiglottite) considéré comme lié au traitement, celui-ci n'a pas entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun cas de tumeurs malignes n'a été rapporté et 2 cas événements cardiovasculaires majeurs (MACE), confirmés élargis ont été rapportés avec le tildrakizumab (1 cas dans chaque groupe).

► Partie 2 et 3 entre S12 et S64

Le profil de tolérance du tildrakizumab au cours des périodes 2 et 3 a été similaire à celui observé lors de la phase initiale.

► EI d'intérêt particulier après ajustement sur la durée d'exposition

L'incidence des EI d'intérêt particulier après ajustement sur la durée d'exposition sont présentés dans le Tableau 13. Ces données ne permettent pas de distinguer un profil de tolérance particulier pour le tildrakizumab par rapport au placebo.

Tableau 13 : Incidence des EI d'intérêt particulier après ajustement sur l'exposition (nombre d'événements pour 100 patients-années – Etude ReSURFACE 1

El d'intérêt particulier	Placebo	Tildrakizumab 100 mg	Tildrakizumab 200 mg
Exposition			
Exposition (patients-semaines)	8904	20268	21795
Evènements indésirables d'intérêt particulier (nombre d'événements/100 patients-années)			
Infections graves	0,6	1,0	1,4
Candidose cutanée	0	0,3	0,7
Tumeurs malignes (sauf carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus)	1,2	1,3	1,4
Cancers cutanés autres que mélanomes	1,2	1,3	1,0
Mélanomes	0	0	0
EI cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmés élargis	0,6	0,3	1,2
Réactions d'hypersensibilité liées au traitement (anaphylaxie, urticaire, angioedème...)	0	0,3	0,2

Sur les 755 patients évaluables traités par tildrakizumab, 67 (8,9 %) ont développé des anticorps dirigés contre le tildrakizumab dont 40 (5,3 %) avaient une activité neutralisante.

Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps anti-tildrakizumab induisant une baisse de l'efficacité et l'apparition d'effets indésirables liés au traitement n'a été observée.

► Phase d'extension à long terme (4 ans)

L'exposition moyenne des patients ayant reçu le tildrakizumab 100 mg et le tildrakizumab 200 mg au cours des phases d'extension a été respectivement de 185,4 (intervalle : 12 – 264 semaines) semaines et 200,4 semaines (intervalle : 12 – 264 semaines).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement a été 18,8 % dans le groupe tildrakizumab 100 mg et de 18,4 % dans le groupe tildrakizumab 200 mg. Il s'agissait principalement d'infections (9,6 % et 12,7 %), en premier lieu des infections des voies respiratoires supérieures (2,9 % et 3,7 %) et une rhinopharyngite (1,3 % et 3,4 %), et dans le groupe tildrakizumab 100 mg, de tumeurs malignes (2,9 % versus 0,7 % dans le groupe tildrakizumab 200 mg).

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés chez l'ensemble des patients traités par tildrakizumab ont été des infections graves (4,7 %), des tumeurs malignes (4,5 %) et des événements cardiovasculaires majeurs.

Un cas de mélanome a été observé dans chaque groupe.

8.3.1.2 Etude ReSURFACE 2

► Partie 1 jusqu'à S12 (période randomisée versus placebo et etanercept)

Les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI, un EI lié au traitement, un EI grave lié ou non au traitement sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Résumé des EI survenus au cours de la partie 1 de l'étude ReSURFACE 2

	Placebo N = 156	Tildrakizumab 100 mg N = 307	Tildrakizumab 200 mg N = 314	Etanercept N = 313	Total N = 1 090
Résumé, n (%)					
Patients ayant eu ≥ 1 EI	86 (55,1)	136 (44,3)	155 (49,4)	169 (54,0)	546 (50,1)
Patients ayant eu ≥ 1 EI lié au traitement	27 (17,3)	55 (17,9)	58 (18,5)	92 (29,4)	232 (21,3)
Patients ayant eu ≥ 1 EIG	4 (2,6)	4 (1,3)	6 (1,9)	7 (2,2)	21 (1,9)
Patients ayant eu ≥ 1 EIG lié au traitement	0	0	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,3)

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été :

- tildrakizumab 100 mg : des infections (7,5 %), principalement une rhinopharyngite (5,5 %), des réactions au site d'injection (6,2 %), des troubles gastro-intestinaux (2,3 %) une céphalée (1,6 %), des troubles cutanés (2,3 %) tels que eczéma, prurit et rash, et des troubles gastro-intestinaux (2,3 %), notamment une diarrhée (1,0 %) ;
- tildrakizumab 200 mg : des infections (6,4 %), principalement une rhinopharyngite (3,2 %), des réactions au site d'injection (7,0 %), des troubles cutanés (3,2 %), principalement un prurit (1,6 %), une céphalée (1,9 %), des troubles gastro-intestinaux (1,9 %) tels que diarrhée, nausées et douleurs abdominales ;
- placebo : des infections (5,1 %), principalement une rhinopharyngite (1,9 %) et des réactions au site d'injection (5,0 %) ;
- etanercept : des réactions au site d'injection (n = 17,3 %), principalement un érythème (8,3 %), des infections (9,3 %), principalement une rhinopharyngite (4,8 %), des troubles cutané (3,2 %), principalement un prurit (2,2 %), et une céphalée (1,9 %).

Aucun des EIG n'est survenu chez plus d'un patient. Seul un EIG (infection d'une plaie) a été attribué au tildrakizumab 200 mg et 2 EIG (calcul biliaire et céphalée) ont été attribués à l'etanercept

► Partie 2 et 3 entre S12 et S52

Le profil de tolérance du tildrakizumab (périodes 2 et 3) et de l'etanercept (période 2) ont été similaires à celui observé lors de la phase initiale.

► EI d'intérêt particulier après ajustement sur la durée d'exposition

L'incidence des EI d'intérêt particulier après ajustement sur la durée d'exposition sont présentés dans le Tableau 14. Ces données ne permettent pas de distinguer un profil de tolérance particulier pour le tildrakizumab par rapport au placebo et à l'etanercept.

Tableau 14 : Incidence des EI d'intérêt particulier après ajustement sur l'exposition (nombre d'événements pour 100 patients-années – Etude ReSURFACE 2

EI d'intérêt particulier (n/100 patients-années)	Tildrakizumab		Placebo	Etanercept
	100 mg	200 mg		
Exposition				
Exposition (patients-semaines)	23763	21780	1808	8005
Evènements indésirables d'intérêt particulier (nombre d'événements/100 patients-années)				
Infections graves	1,1	1,9	2,9	2,0
Tumeurs malignes	1,8	1	1,0	2,6
Cancers cutanés autres que mélanomes	0,9	0,7	0,7	1,3
Mélanomes	0,2	0	0	0
EI cardiovasculaires majeurs (MACE) confirmés élargis	0,4	0,2	0,2	0,7
Réactions d'hypersensibilité liées au traitement	0,9	0,2	0,2	0

Sur les 868 patients évaluable traités par tildrakizumab, 50 (5,8 %) ont développé des anticorps dirigés contre le tildrakizumab dont 16 (1,8 %) avaient une activité neutralisante.

► Phase d'extension à long terme (4 ans)

L'exposition moyenne des patients ayant reçu le tildrakizumab 100 mg et 200 mg au cours des phases d'extension a été respectivement de 176,6 semaines (intervalle : 12 – 240 semaines) et 178, semaines (intervalle : 12 – 252 semaines).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement a été de 23,6 % dans le groupe tildrakizumab 100 mg et 28,4 % dans le groupe 200 mg. Il s'agissait principalement d'infections (17,3 % et 24,1 %), en premier lieu une rhinopharyngite (11 % et 14,0 %). Les réactions au site d'injection ont été observées chez 2,6 % des patients du groupe tildrakizumab 100 mg et chez 4,0 % des patients du groupe tildrakizumab 200 mg.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg et 200 mg ont été des infections graves (3,9 % et 3,2 %), des tumeurs malignes (1,8 % et 3,7 %) et des événements cardiovasculaires. Il a été rapporté 3 (0,8 %) et 4 cas (1,1 %) de cancers cutanés non-mélanomes respectivement dans les groupes tildrakizumab 100 mg et 200 mg et, uniquement dans le groupe tildrakizumab 200 mg, 2 cas (0,6 %) de mélanome.

8.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni 3 PSUR couvrant la période du 20/03/2018 au 19/09/2019. Ces données portent sur les patients traités pour un psoriasis mais aussi pour d'autres indications en cours de développement : maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante ou spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique et psoriasis en plaques du cuir chevelu.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence par rapport au profil de tolérance connu du tildrakizumab lors de l'octroi de son AMM.

8.3.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR du 27 mai 2017 (version 1.0) détaille les risques importants de pharmacovigilance identifiés et potentiels et les informations manquantes pour le tildrakizumab :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Hypersensibilité Infections graves Tumeurs malignes

	Événements cardiaques indésirables majeurs (MACE : « major adverse cardiac events ») Comportement / idées suicidaires (SIB : « Suicidal ideation behaviour ») Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (IBD : « Inflammatory Bowel Disease »)
Informations manquantes	Tolérance chez la femme enceinte ou allaitante Tolérance à long terme Utilisation après une récente vaccination par vaccin vivant atténué Utilisation chez les patients immunodéprimés Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère

Le programme d'études de pharmacovigilance (en cours ou planifiées) afin de collecter des données de tolérance sur le tildrakizumab est résumé dans le Tableau 15 à la page suivante.

8.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, les événements indésirables les plus fréquents observés avec le tildrakizumab sont les infections des voies respiratoires supérieures ($\geq 1/10$), les céphalées, les troubles gastrointestinaux (gastroentérite, diarrhée, nausée), une douleur au site d'injection et une dorsalgie ($\geq 1/100$ et $< 1/10$).

Dans les analyses groupées des études de phase IIB et de phase III, 7,3 % des patients traités par Ilumetri ont développé des anticorps anti-Ilumetri. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps anti-Ilumetri induisant une baisse de l'efficacité et l'apparition d'effets indésirables liés au traitement n'a été observée.

Dans la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi :

Infections graves

Ilumetri peut potentiellement augmenter le risque d'infection. Ilumetri doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infection récidivante ou d'infection grave récente. En cas de développement d'une infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et Ilumetri ne doit pas être administré avant guérison de l'infection.

Tuberculose

Avant d'instaurer un traitement par Ilumetri, un dépistage de la tuberculose doit être effectué chez les patients. Un traitement anti-tuberculeux doit être envisagé avant l'instauration du traitement par Ilumetri chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour lesquels l'administration d'un traitement approprié ne peut être confirmée.

Tableau 15 : Programme des études de pharmacovigilance

Etude (statut)	Résumé des objectifs	Signal de tolérance étudié	Etapes	Echéance
Etude PASS (post- autorisation safety study M- 14745-40) à partir du registre européen du psoriasis (Planifiée)	Collecter des données de sécurité à long terme en particulier celles relatives aux événements d'intérêt particulier (risques importants potentiels, événements pendant la grossesse) pour le tildrakizumab. Mieux caractériser le profil d'innocuité à long terme du tildrakizumab dans le traitement du psoriasis dans des conditions cliniques de routine.	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs malignes - MACEs - Infections graves - SIB - Hypersensibilité IBD - Tolérance chez la femme enceinte ou allaitante 	Soumission du protocole	Q4 2018 (3 mois après la décision CE)
			Mise à jour annuelle	Rapport annuel
			Rapport final	Q4 2030
Etude 3357-2 (USA) relative à la sécurité chez la femme enceinte (Planifiée)	Évaluer l'incidence des malformations congénitales majeures, des avortements spontanés, des morts à la naissance, avortements volontaires, retard de croissance pour l'âge gestationnel et d'autres issues défavorables de la grossesse chez les femmes enceintes exposées au tildrakizumab.	Malformations congénitales, avortements spontanés, IVG, retard de croissance pour l'âge gestationnel, des morts à la naissance, infections chez le nourrisson.	Rapport annuel	Inclus dans les PSURs
			Rapport final	Janvier 2030
Etude 3357-3 (USA) relative à la sécurité chez la femme enceinte (Planifiée)	Évaluer l'association entre l'exposition au tildrakizumab et des malformations congénitales majeures, avortements spontanés, des morts à la naissance, retard de croissance pour l'âge gestationnel, décès néonataux et infections chez le nourrisson.	Malformations congénitales, avortements spontanés, retard de croissance pour l'âge gestationnel, des morts à la naissance, infections chez le nourrisson.	Mise à jour annuelle	Inclus dans les PSUR
			Rapport final	Janvier 2027
Etude de sécurité pendant la grossesse (EU) (À confirmer) (conditionnée à l'impossibilité d'étudier les données relatives aux grossesses dans l'étude PASS à partir du registre européen du psoriasis)	Caractériser le profil d'innocuité du tildrakizumab pendant la grossesse.	Malformations congénitales majeures et mineures, avortements spontanés, des morts à la naissance, IVG, retard de croissance pour l'âge gestationnel, et toute autre issue défavorable de la grossesse. De plus, les conséquences pour le nourrisson et les effets sur la croissance et le développement tout au long de la première année de vie.	A définir	A définir
Etude observationnelle 3357-4 (US) post-AMM (Planifiée)	Mieux caractériser le profil de tolérance à long terme du tildrakizumab dans le traitement du psoriasis dans des conditions cliniques de routine. Recueillir des données de sécurité à long terme, en particulier concernant les risques potentiels importants du tildrakizumab.	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs malignes - Infections graves - MACE 	Mise à jour annuelle	Inclus dans les PSUR

Vaccins

Avant l'instauration du traitement par Ilumetri, il est recommandé de s'assurer que les patients sont à jour de l'ensemble des vaccinations appropriées conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Si un patient a reçu un vaccin vivant viral ou bactérien, il est recommandé d'attendre au moins 4 semaines avant d'instaurer le traitement par tildrakizumab. Les patients traités par Ilumetri ne doivent pas recevoir de vaccins vivants durant le traitement et pendant au moins 17 semaines après le traitement.

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave, l'administration d'Ilumetri doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.

08.4 Résumé & discussion

► Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du tildrakizumab (ILUMETRI) dans le traitement du psoriasis repose sur deux études cliniques de supériorité, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, l'une l'ayant comparé les doses de 100 mg et 200 mg, au placebo (étude ReSURFACE 1 de 64 semaines) et l'autre au placebo et à l'etanercept (étude ReSURFACE 2 de 52 semaines). Ces études ont été réalisées chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, nécessitant un traitement systémique ou par photothérapie. Les patients pouvaient avoir des antécédents de traitements systémiques conventionnels ou biologiques. Une période de sevrage était prévue avant la randomisation pour les traitements en cours (topiques ou systémiques) au moment de la sélection des patients. Dans l'étude ReSURFACE 2, la comparaison à l'etanercept était un objectif secondaire de l'étude, toutefois, les différents tests utilisés pour cette comparaison étaient inclus dans l'analyse hiérarchisée des tests qui comportaient, comme pour l'étude ReSURFACE 1, les deux critères de jugements principaux et une série de critères de jugement secondaires dont les réponse PASI 90 et PASI 100.

Les critères de jugement principaux étaient les pourcentages de répondeurs PASI 75 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion, ceux-ci ayant été évalués après 3 mois de traitement (S12). La population analysée était celle des patients randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de médicament étudié.

Dans l'étude ReSURFACE 1, 772 patients ont été inclus parmi lesquels, 22,9 % avaient déjà reçu au moins un traitement biologique, 35,4 % au moins un traitement non biologique et 28 % avaient été traités par photothérapie. Les patients avaient une forme modérée à sévère (PASI moyen = 20 ; 67 % des patients avaient un PGA modéré et 30 % un PGA modéré à sévère).

Après 12 semaines de traitement, le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg a montré sa supériorité par rapport au placebo sur les deux critères de jugement principaux :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 63,8 % et 62,3 % respectivement versus 5,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 à S12 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion : 57,9 % et 59,1 % respectivement versus 7,1 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg a aussi montré sa supériorité par rapport au placebo sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés qui étaient la réponse PASI 90 (63,8 % et 62,3 % versus 5,8 %, $p < 0,001$) et la réponse PASI 100 (57,9 % et 59,1 % versus 7,1 %), évalués à S12.

Chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg depuis le début de l'étude, les réponses cliniques en termes de PASI 75, PASI 90 et PASI 100 sont restées stables jusqu'à la fin de l'étude (S64).

Dans l'étude ReSURFACE 2, 1090 patients ont été inclus parmi lesquels, 12,3 % avaient déjà reçu traitement biologique, 39,1 % un traitement non biologique et 41,3 % avaient été traités par photothérapie. Les patients avaient une forme modérée à sévère (PASI moyen = 20 ; 62 % des patients avaient un PGA modéré et 32 % un PGA modéré à sévère).

Après 12 semaines de traitement, le tildrakizumab 100 mg et 200 mg a montré sa supériorité par rapport au placebo sur les deux critères de jugement principaux :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 61,2 % et 65,6 % respectivement versus 5,8 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ;
- pourcentage de répondeurs PGA 0 ou 1 à S12 avec une amélioration ≥ 2 points par rapport à l'inclusion : 54,7 % et 59,2 % respectivement versus 4,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Une différence significative en faveur du tildrakizumab versus placebo ou etanercept a été mise en évidence sur les 8 premiers tests de la hiérarchie qui en comportait 14.

Ainsi, le tildrakizumab aux doses de 100 mg et 200 mg a été supérieur au placebo sur la réponse PASI 90 (63,8 % et 62,3 % versus 5,8 %, $p < 0,001$) et la réponse PASI 100 (57,9 % et 59,1 % versus 7,1 %) évalués à S12.

En comparaison à l'etanercept, une différence significative en faveur du tildrakizumab 200 mg a été observée sur :

- la réponse PASI 75 à S12 (65,6 % versus 48,2 %, $p < 0,001$) et à S28 (72,6 % versus 53,6 %, $p < 0,001$) ;
- la réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion à S12 (59,2 % versus 47,6 %, $p = 0,003$) et à S28 (69,2 % versus 45,3 %, $p < 0,001$) ;

Une différence significative en faveur du tildrakizumab 100 mg a été observée sur la réponse PASI 75 à S12 (61,2 % versus 48,2 %, $p < 0,001$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence en faveur du tildrakizumab 100 mg versus etanercept sur la réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à S12 par rapport à l'inclusion. Chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg depuis le début de l'étude, les réponses cliniques en termes de PASI 75, PASI 90 et PASI 100 sont restées stables jusqu'à la fin de l'étude (S52).

Dans les deux études, après S12 ou S28, les patients des différents groupes ont poursuivi leur traitement par tildrakizumab ou l'ont arrêté pour recevoir le tildrakizumab 100 mg ou 200 mg. Par conséquent, dans la dernière partie des études, tous les patients ont reçu le tildrakizumab aux doses de 100 mg ou 200 mg. Les patients non répondeurs à S28 ont arrêté l'étude.

A l'issue de chacune de ces études, les patients répondeurs PASI 50 pouvaient poursuivre le traitement qu'ils recevaient dans la dernière partie de l'étude (tildrakizumab 100 mg ou 200 mg) en intégrant une phase d'extension à long terme de 4 ans. L'évaluation de l'efficacité au cours de cette phase était un objectif secondaire (objectif principal de tolérance). Les réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100 observées à l'entrée dans la phase d'extension sont restées stables tout au long de la période.

Dans les études ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2, la qualité de vie a été évaluée en tant que critère de jugement exploratoire (non-inclus dans la séquence hiérarchique d'analyse des critères de jugement secondaires). Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

► Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec le tildrakizumab dans les ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2 ont été des infections ($\geq 1/10$), principalement une rhinopharyngite, et de façon moins fréquente ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), des réactions au site d'injection, des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et gastroentérite), une céphalée et une dorsalgie. Parmi les événements indésirables d'intérêt les plus fréquents, il a été noté la survenue d'infections graves, d'événements cardiovasculaires, y compris d'événements cardiovasculaires majeurs, de tumeurs malignes, et de quelques cas de cancers cutanés non-mélanomes et de mélanomes. Toutefois, l'analyse de ces données n'a pas permis de les retenir comme risques avérés mais ils sont considérés comme risques potentiels. Les études d'extension à 4 ans ont confirmé le profil de tolérance observé dans les phases initiales de ces études.

Un plan de gestion des risques a été mis en place pour lequel, à ce jour, aucun risque important n'a été identifié devant faire l'objet d'un suivi de pharmacovigilance. Un programme d'étude de tolérance vise à collecter des données de tolérance à long terme et sur les risques importants potentiels que sont les infections graves, les effets cancérigènes, les événements cardiovasculaires, les

comportements et idées suicidaires, les effets sur la grossesse, l'allaitement, les risques de malformation congénitale et pour le nourrisson.

Discussion

L'efficacité du tildrakizumab a été démontrée par rapport au placebo dans deux études de phase III de bonne qualité méthodologique et dont les résultats ont été concordants sur les critères de jugement principaux évalués à S12 à savoir les pourcentages de répondeurs PASI 75 et PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion. La supériorité a également été démontrée sur des critères plus contraignants, les réponses PASI 90 et PASI 100, avec une méthodologie d'analyse (hiérarchisation des tests) qui permettait de contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

L'analyse hiérarchisée des tests a permis également de retenir les résultats de supériorité du tildrakizumab 200 mg par rapport à l'etanercept (analyse secondaire) sur la réponse PASI 75 et la réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à S12 et S28 mais pas en termes de réponse PASI 90 et PASI 100. Pour la dose 100 mg, la supériorité versus etanercept n'a pu être formellement démontrée que pour la réponse PASI 75 à S12.

Le choix de l'etanercept comme comparateur actif n'était pas optimum dans la mesure où l'adalimumab, un autre anti-TNF α , est reconnu comme traitement systémique de référence de première intention en cas d'échec des traitements systémiques conventionnels. De plus, l'ustekinumab, anti-interleukine IL12/IL23 disponible au moment de la réalisation des études, avait démontré sa supériorité par rapport à l'etanercept. Par conséquent, l'intérêt des résultats versus etanercept est limité.

Les réponses cliniques observées avec le tildrakizumab 100 mg et 200 mg sont restées stables au cours du temps, jusqu'à 4 ans supplémentaires pour les phases d'extension.

La Commission regrette l'absence de données robustes en termes de qualité de vie dans une pathologie ou celle-ci est particulièrement altérée, notamment dans les formes sévères et étendues. Le profil de tolérance à court terme et à long terme jusqu'à 5 ans est favorable, caractérisé principalement par des infections des voies respiratoires supérieures (rhinite notamment), des réactions au site d'injection, des troubles gastro-intestinaux et une céphalée. Les risques cancérigènes, cardio-vasculaires et comportementaux (comportements et idées suicidaires) et le risque d'infections graves sont considérés comme des risques potentiels et font l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion des risques.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité, il est attendu un impact du tildrakizumab sur la morbidité et l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ILUMETRI (tildrakizumab) apporte au même titre que les autres traitements systémiques biologiques, une réponse au besoin médical identifié incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la demande

Les études d'extension de tolérance à long terme des études ReSURFACE 1 et ReSURFACE 2 sont actuellement en cours.

Les études de pharmacovigilance planifiées sont présentées dans le Tableau 18 (paragraphe 7.4.2).

Par ailleurs les études interventionnelles de phase IV suivantes sont en cours :

- Etude M-14745-41 2019-000817-35 : étude de passage du diméthyle fumarate à ILUMETRI menée en Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Uni.
- Etude M-14745-42 2019-002804-42 : étude sur la qualité de vie en Italie et Espagne.
- Etude M-14745-44 : étude d'impact de la maladie sur le traitement menée en Pologne.
- Etude TILD-18-20 : étude évaluant l'efficacité et le tolérance tildrakizumab chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère du cuir chevelu.

8.5.2 Dans d'autres indications

Etude CL 16 22 : Etude de phase IIa randomisée en double aveugle vs placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du tildrakizumab chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) ou de spondylarthrite axiale (nr-axSpA) sans signes radiographiques de SA.

Etude CL 16 23 : Etude de phase IIb randomisée en double aveugle, contrôlée vs placebo, afin de démontrer l'efficacité et la tolérance du tildrakizumab à différentes doses chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif.

Etude CLR 18 07 : Etude d'extension à long terme afin de démontrer l'efficacité et la tolérance du tildrakizumab à différentes doses chez des patients atteints de SA ou de nr-axSpA ou de RP actif ayant terminé les études CL_16_22 ou CL_16_23.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 émoullissants 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'antraline 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 (2019)⁴ le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

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

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

La Commission recommande que les traitements systémiques biologiques, soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

La stratégie 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,

⁴ 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. JEAVD. DOI: 10.1111/jdv.15340

étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

Le tildrakizumab est un nouvel immunosuppresseur, inhibiteur de l'interleukine IL-23 dans le traitement du psoriasis en plaques.

Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur sa tolérance à long terme, ILUMETRI (tildrakizumab) est à réserver, comme les autres traitements systémiques biologiques, au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le tildrakizumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1^{ère} injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ▮ ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab) a un effet symptomatique suspensif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Cette spécialité est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans les formes chroniques du psoriasis résistantes aux traitements systémiques non biologiques, associées à une altération importante de la qualité de vie,
- mais de la faible prévalence de ces formes sévères de psoriasis,
- du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de la qualité de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab par rapport au placebo et à l'etanercept et de son impact en termes de morbidité pouvant être qualifié d'important,
- de l'absence de données robustes en termes de qualité de vie,
- de l'absence de données comparativement aux autres anti-interleukines,
- des données à 5 ans suggérant le maintien de l'efficacité à long et du profil de tolérance,
- de la réponse partielle au besoin identifié,

ILUMETRI (tildrakizumab) 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 ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab), solution injectable en seringue préremplie est :

- **important** dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :
 - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients ne répondant pas à ces critères.

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 du traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

La Commission donne un **avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte ne répondant pas aux critères ci-dessus.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab 100 mg et 200 mg par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75/90/100 et de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points par rapport à l'inclusion évaluées après 12 semaines,
 - de la démonstration de la supériorité du tildrakizumab par rapport à l'etanercept en termes de réponse PASI 75 à 12 semaines avec les dosages à 100 et 200 mg et de réponse PGA 0 ou 1 avec une réduction ≥ 2 points à 12 semaines par rapport à l'inclusion uniquement avec le dosage à 200 mg,
 - du profil de tolérance caractérisé principalement par des infections des voies respiratoires supérieures et des réactions au site d'injection comparable à celui des autres anti-interleukines,
 - mais de l'absence de comparaison directe vis-à-vis des autres anti-interleukines,
- ILUMETRI 100 mg (tildrakizumab), solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :
- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
 - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

010.3 Population cible

La population cible d'ILUMETRI (tildrakizumab) est définie par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels avec une forme étendue et retentissement psycho-social important.

Une étude épidémiologique française réalisée en 2002 sur un échantillon représentatif de la population française a permis d'estimer la prévalence de psoriasis chronique à 5,6 % de la population générale française⁵. La forme la plus courante de cette affection est le psoriasis en plaques chronique qui représente 75 % des cas de psoriasis selon les résultats d'une étude européenne réalisée dans un échantillon de plus de 18 000 patients atteints de psoriasis (Dubertret et al, 2006⁶). Selon cette même étude, 23 % des patients français avaient un psoriasis sévère en considérant une surface atteinte supérieure à 10 %. Parmi les patients ayant une forme sévère, 43 % ressentent un impact important sur leur qualité de vie.

En extrapolant ces données à la population française (données INED 2019), le nombre de patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique serait d'environ 1.375.000 personnes dont 316 250 auraient une forme sévère étendue. Parmi ces derniers, 136 000 auraient une forme étendue et un impact important sur la qualité de vie.

Selon l'étude Wolkenstein et al (2009)⁷, 21 % des patients ayant une forme sévère utiliseraient un traitement systémique soit 28 500 patients.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer le pourcentage de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication. Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3 %) issue de la littérature.

Conclusion

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

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission propose le statut de médicament d'exception.

⁵ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>

⁶ Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *British Journal of Dermatology* 2006;155:729–736.

⁷ Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC, Bonnelye G, Grob JJ, Bastuji-Garin S (2009) Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology*, 218(2), 103–109.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 3 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ILUMETRI 100 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CIP : 34009 301 720 5 6)
Demandeur	ALMIRALL
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/09/2018 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.
Code ATC	L04AC17