



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

ixékizumab

TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et de la spondylarthrite ankylosante active, chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux anti-TNF.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif commun de la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrites axiales (SpAax) est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab3) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

Place du médicament

La place de TALTZ (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^{ème} intention après échec des anti-TNF compte tenu de l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux anti-TNF, permettant de préciser sa place par rapport à ces derniers en première ligne (patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF) et du besoin à ce stade de la stratégie.

La Commission souligne que TALTZ (ixékizumab) dispose de données robustes spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec aux anti-TNF (étude COAST-W), contrairement à COSENTYX (sécukinumab). Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre TALTZ (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab).

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- qu'il est conseillé de réaliser la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixékizumab sous-cutané comme avec les autres traitements de fond biologiques,
- et qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Motif de l'examen	Extensions d'indication
Indications concernées	<p><u>Spondyloarthrite axiale (SpAax)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Spondylarthrite ankylosante (SA, spondyloarthrite axiale radiographique)</i> TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel. - <i>Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)</i> TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
SMR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Spondyloarthrite axiale non radiographique</u> MODERE, compte tenu principalement d'un rapport efficacité/effets indésirables jugé modeste. ▪ <u>Spondylarthrite ankylosante</u> IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du bénéfice clinique démontré versus placebo dans les études COAST-X, COAST-V et COAST-W en termes de taux de répondeurs ASAS40 (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie, <p>mais,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'ampleur modeste de ce bénéfice chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et - de l'absence de comparaison aux anti-TNF dans les 2 indications alors que celle-ci était réalisable, <p>la commission de la Transparence considère que TALTZ (ixékizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF, chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS, au même titre que COSENTYX (sécukinumab).</p>
ISP	TALTZ (ixékizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique et de la spondylarthrite ankylosante.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de TALTZ (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en <u>2^{ème} intention après échec des anti-TNF</u>, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers en 1^{ère} intention, et alors que l'étude COAST-V avait prévu un groupe de traitement par adalimumab, - et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF. <p>La Commission souligne que TALTZ (ixékizumab) dispose de données robustes spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec aux anti-TNF (étude COAST-W), contrairement à COSENTYX (sécukinumab).</p> <p>Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre TALTZ (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab).</p>

Population cible	La population cible de TALTZ (ixékizumab) peut être estimée à <u>7 645 patients</u> dont 4 170 atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation ayant répondu de manière inadéquate aux AINS et 3 475 atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.
Recommandations	<p>► Recommandations particulières</p> <p>La Commission rappelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qu'il est conseillé de réaliser la 1ère injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixékizumab sous-cutané comme avec les autres traitements de fond biologiques, - et qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité **TALTZ (ixékizumab) 80 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis**, dans deux extensions d'indication obtenues le 2 juin 2020 dans :

1. le traitement des patients adultes atteints de spondyloarthrites axiales radiographiques, aussi appelées spondylarthrites ankylosantes (SA), actives en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel,
2. et le traitement des spondyloarthrites axiales non radiographique (SpAax-nr), actives, avec des signes objectifs d'inflammation et en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pour rappel, TALTZ (ixékizumab) est un inhibiteur de l'interleukine 17-A (IL-17A) déjà indiqué dans le psoriasis en plaque de l'adulte et dans le rhumatisme psoriasique de l'adulte. Dans ses précédents avis d'évaluation, la Commission lui a octroyé :

- un SMR important et une ASMR V par rapport à COSENTYX (sécukinumab) dans le psoriasis en plaque¹,
- un SMR modéré et une ASMR V dans le rhumatisme psoriasique².

A ce jour, 5 spécialités de la classe des anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pégol, étanercept, golimumab et infliximab³) ont été évaluées par la Commission dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante et non radiographique.

TALTZ (ixékizumab) est le deuxième représentant de la classe des inhibiteurs de l'IL-17A à disposer d'une AMM dans la spondylarthrite ankylosante après COSENTYX (sécukinumab) qui a été évalué par la Commission dans cette indication le 22 juin 2016⁴ (SMR important, ASMR V).

A noter que COSENTYX (sécukinumab) qui dispose également d'une AMM dans la spondyloarthrite axiale non radiographique depuis 28 avril 2020 est en cours d'évaluation par la Commission dans cette indication à la date du présent avis.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Psoriasis en plaques

TALTZ est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Rhumatisme psoriasique

TALTZ, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

- **Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique)**

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.

¹ Avis de la Commission du 5 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15479_TALTZ_PIS_INS_Avis2_CT15479.pdf

² Avis de la Commission du 4 avril 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16854_TALTZ_PIC_INS_Avis%202_CT16854.pdf

³ A noter que l'infliximab ne dispose pas d'AMM dans la spondyloarthrite axiale non radiographique.

⁴ Avis de la Commission du 22 juin 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14979_COSENTYX_SA_PIC_INS_Avis2_CT14979.pdf

▪ **Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)**

TALTZ est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

Remarque :

L'indication de TALTZ (ixékizumab) dans la SA est identique à celle des anti-TNF et de COSENTYX (sécukinumab). Le traitement conventionnel fait référence aux AINS qui sont les traitements de première ligne de la SA (cf. libellé de CIMZIA qui le précise plus clairement) conformément aux recommandations en vigueur. Celles de la société française de rhumatologie (SFR) de 2018 proposent de réserver les anti-TNF aux patients atteints de SA ayant une maladie active malgré l'utilisation des AINS et précisent qu'il n'y a pas d'indication actuelle à un traitement de fond conventionnel (sulfasalazine - SSZ, méthotrexate - MTX ou léflunomide) pour les manifestations axiales.

03 POSOLOGIE

« TALTZ est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles TALTZ est indiqué.
[...]

Spondyloarthrite axiale (radiographique et non-radiographique)

La dose recommandée est de 160 mg (deux injections de 80 mg) en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivie de 80 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1 [du RCP] pour plus d'informations).

Dans toutes les indications (psoriasis en plaques chez l'adulte et l'enfant, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale), un arrêt du traitement doit être envisagé en absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines. »

04 BESOIN MEDICAL

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique.

La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie.

La SpAax est une maladie chronique potentiellement grave, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques impactant les activités physiques, sociales et professionnelles des patients.

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018⁵.

⁵ Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2018; 85:275-284.

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD)⁶ (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée⁵.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD)⁷ doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS⁸. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab³) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR⁵, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation du sécukinumab ou de l'ixékizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations⁹.

Dans la SA et la SpAax-nr, en cas de maladie active malgré un traitement par AINS, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les anti-TNF ainsi que par un anti-IL-17A dans la SA (sécukinumab). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments compte tenu des phénomènes d'échappements, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF.

⁶ csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond conventionnel.

⁷ bDMARD : Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond biologique (biothérapie).

⁸ Selon les recommandations de la SFR, la réponse insuffisante aux AINS peut être définie comme une persistance de la symptomatologie malgré l'utilisation d'au moins 2 molécules de classe différente prises durant au moins 15 jours chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires, ou une activité persistante de la maladie (BASDAI \geq 4/10 ou ASDAS \geq 2,1).

⁹ Ward M et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology (ACR), Spondylitis Association of America, Spondyloarthritis. Research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis&Rheumatology* 2019 ; 71(10):1599-1613.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TALTZ (ixékizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale radiographique ou non radiographique, active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.

05.1 Médicaments

5.1.1 Spondyloarthrite axiale radiographique (spondylarthrite ankylosante)

Les médicaments ayant l'AMM dans la prise en charge des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les anti-TNF α et COSENTYX (sécukinumab)

Tableau 1. Comparateurs de l'ixékizumab dans la spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Anti-TNF						
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> et ses <i>biosimilaires</i>	Non	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel	18/10/2006 (inscription)	Important	Partage l'ASMR II des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
			05/05/2010 22/06/2016 (réinscriptions)		Sans objet	
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma</i>	Non	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS	09/07/2014 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la prise en charge des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	Oui
			22/06/2016 (réinscription)		Sans objet	

ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel	25/02/2004 (inscription)	Important	ASMR importante (de niveau II) par rapport à la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
			04/02/2009 26/06/2019 (réinscriptions)		Sans objet	
SIMPONI (golimumab) <i>MSD</i>	Non	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	01/02/2012	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.	Oui
REMICADE (infliximab) <i>MSD</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	01/09/2004	Important	Partage l'ASMR d'ENBREL (niveau II) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Oui
Inhibiteurs de l'interleukine 17- A						
COSENTYX (secukinumab) <i>Novartis</i>	Oui	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel	22/06/2016	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - du bénéfice clinique démontré versus placebo dans l'étude MEASURE 2 en termes de taux de répondeurs ASAS 20 (critère principal), de répondeurs ASAS 40, ASAS 5/6 et de qualité de vie (critères secondaires) à la fois chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez ceux en échec de ces traitements mais, - du niveau de preuve non optimal des résultats issus des analyses en sous-groupes (faible effectif, pas d'ajustement statistique), ASMR V par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Spondyloarthrite axiale non radiographique

Les médicaments ayant l'AMM dans la prise en charge des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les anti-TNF α cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Comparateurs de l'ixékizumab dans la spondyloarthrite axiale non radiographique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Anti-TNF						
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS	20/02/2013 (inscription)	Important	L'extension d'indication dans la forme non radiographique ne modifie pas l' ASMR II attribuée à HUMIRA dans la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1.	Oui
			22/06/2016 (réinscription)		Sans objet	
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS	09/07/2014 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	Oui
			22/06/2016 (réinscription)		Sans objet	
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à	17/06/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) et à CIMZIA (certolizumab pégol) dans la prise en charge des patients atteints de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.	Oui

		l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS	26/06/2019 (réinscription)		Sans objet	
SIMPONI (golimumab) MSD	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS	22/06/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept).	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité **COSENYX (sécukinumab)**, un autre inhibiteur de l'interleukine 17-A, a obtenu une AMM européenne dans la même indication le 28 avril 2020 et est donc considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de TALTZ (ixékizumab) bien qu'il n'ait pas encore été évalué par la Commission à la date du présent avis.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités ci-dessus sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations communiquées par le laboratoire

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	En cours	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA

Etats-Unis : la spécialité TALTZ (ixékizumab) dispose de deux AMM dans la SpAax,

- AMM du 25 août 2019 : « TALTZ est un antagoniste de l'interleukine-17A pour la prise en charge des adultes atteints de spondylarthrite ankylosante ».
- AMM du 29 mai 2020 : « TALTZ pour la prise en charge des adultes atteints d'une spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TALTZ (ixékizumab) dans le traitement de la spondyloarthrite axiale repose sur les résultats de 3 études cliniques de phase III ayant comparé l'ixékizumab au placebo :

- 1 étude dans la spondyloarthrite axiale non radiographique : l'étude **COAST-X**¹⁰, randomisée, comparative versus placebo, réalisée en double aveugle pendant 52 semaines chez 303 patients atteints de SpAax-nr active avec des signes biologiques ou radiologiques objectifs d'inflammation (CRP et/ou IRM), en échec ou intolérant aux AINS et naïfs de bDMARD.
- 2 études dans la spondylarthrite ankylosante :
 - L'étude **COAST-V**¹¹, randomisée, comparative versus placebo avec un groupe de traitement actif par adalimumab, réalisée en double aveugle pendant 16 semaines chez 341 patients atteints de SA active, en échec ou intolérant aux AINS et naïfs de bDMARD, suivies d'une période de traitement en ouvert de 36 semaines.
 - L'étude **COAST-W**¹², randomisée, comparative versus placebo réalisée en double aveugle pendant 16 semaines chez 316 patients atteints de SA active, en échec ou intolérant à au moins un traitement biologique (bDMARD), suivies d'une période de traitement en ouvert de 36 semaines.

¹⁰ Deodhar A et al. Ixékizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. Volume 395, Issue 10217, 4–10 January 2020, Pages 53-64.

¹¹ Van der Heijde D et al. Ixékizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16-week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451.

¹² Deodhar A et al. Efficacy and Safety of Ixékizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis & Rheumatology. 2019 Apr;71(4):599-611.

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Spondyloarthrite axiale non radiographique : étude COAST-X

7.1.1.1 Méthode de l'étude COAST-X

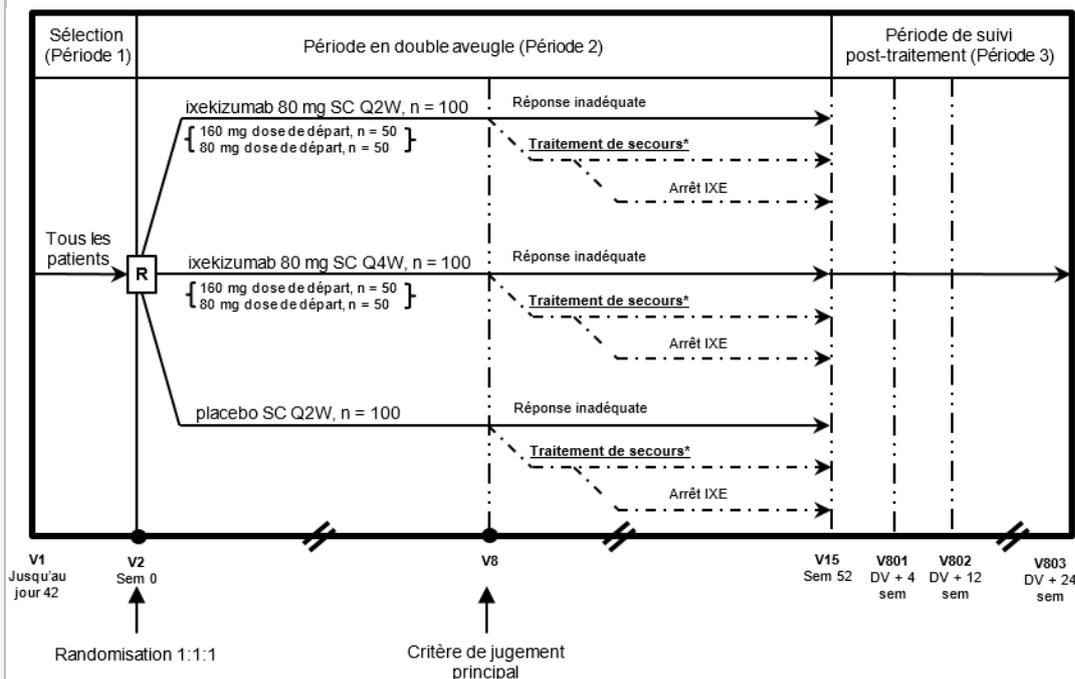
Référence	Etude COAST-X (RHBX) ¹⁰
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02757352
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ixékizumab par rapport au placebo, dans le traitement de la SpAax-nr active chez des patients naïfs de bDMARD, sur la réponse ASAS40 à 16 semaines (S16).
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles.
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 106 centres dans 15 pays (aucun centre en France).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 20 août 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 1 avril 2019
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Patients ≥ 18 ans,• Sacro-ilite à l'IRM (répondant aux critères ASAS/OMERACT et validée sur une lecture centralisée) et ≥ 1 signe de spondyloarthrite¹³, ou HLA-B27 positifs avec ≥ 2 signes de spondyloarthrite⁹,• Douleur rachidienne ≥ 3 mois et âge < 45 ans au début des symptômes,• Spondyloarthrite axiale non radiographique active aux visites de sélection et d'inclusion (BASDAI ≥ 4 et douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique),• Signes objectifs d'inflammation (sacro-ilite à l'IRM ou un taux de CRP > 5 mg/L),• Antécédents de réponse inadéquate, d'après l'investigateur, à au moins 2 AINS pendant au moins 4 semaines, ou antécédents d'intolérance aux AINS,• Antécédents de traitement de spondyloarthrite axiale minimum 12 semaines (peut inclure mais ne limite pas aux AINS et à la kinésithérapie).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Patient répondant aux critères de New York modifiés (mNY)¹⁴ avec sacro-ilite radiographique (lecture centralisée) : sacro-ilite bilatérale de grade ≥ 2 ou unilatérale de grade 3 à 4,• Antécédents de maladies inflammatoires systémiques ou engendrant des douleurs chroniques (à l'exception des patients atteints de psoriasis n'ayant jamais reçu ou nécessité de traitement systémiques),• Maladie de Crohn active ou rectocolite hémorragique active (à l'exception des patients sans exacerbation de leur maladie depuis ≥ 6 mois et sous traitement stable depuis ≥ 6 mois avant l'inclusion),• Uvéite active durant les 4 semaines précédant l'inclusion,• Cancer ou maladie lymphoproliférative ou signes de maladie lymphoproliférative dans les 5 années précédant l'inclusion,• Antécédent d'infection<ul style="list-style-type: none">○ grave ou ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement par antibiotiques intraveineux dans les 12 semaines avant l'inclusion,○ osseuse dans les 24 semaines avant l'inclusion,○ de prothèse, ou à germe d'incidence accrue chez les immunodéprimés,○ dans les 4 semaines avant l'inclusion sur avis de l'investigateur,• Immunodéprimés,• Hypersensibilité à l'un des traitements de l'étude,• Traitement concomitant par AINS dont les inhibiteurs COX-2 sauf si le patient recevait une dose stable au moins deux semaines avant l'inclusion,

¹³ Selon la classification ASAS. (Rudwaleit et al. 2009; Sieper et al. 2009)

¹⁴ (Van der Linden et al. 1984)

- Utilisation de csDMARD ou tout autre agent immunosuppresseur dans les 4 semaines précédant l'inclusion (à l'exception du méthotrexate, de la sulfasalazine, et de l'hydroxychloroquine si utilisés en monothérapie et à dose stable depuis au moins 4 semaines),
- Utilisation de corticostéroïdes oraux à une dose journalière >10 mg de prednisone ou équivalent ou à des doses variables dans les 4 semaines précédant l'inclusion,
- Traitement antérieur ou actuel par bDMARD ou agents immunomodulateurs,
- Utilisation de glucocorticoïdes administrés par voie intra articulaire, intramusculaire ou intraveineuse dans les 6 semaines avant l'inclusion ou patients qui devaient recevoir une administration parentérale de glucostéroïdes pendant la période en double aveugle,
- Utilisation d'analgésique opioïde à une dose moyenne journalière > 30 mg de morphine ou équivalent ou à des doses variables dans les 6 semaines précédant l'inclusion.

Schéma de l'étude



Période 1 (42 jours avant la randomisation)

Période de sélection des patients afin de déterminer leur éligibilité.

Période 2 (semaine 0 à 52)

Période de traitement en double aveugle, contrôlée versus placebo.

A partir de la semaine 16 jusqu'à la semaine 44 : les patients en réponse inadéquate selon l'investigateur étaient éligibles à un traitement de secours (rotation ou changement de dose d'AINS ou de traitement conventionnel, ou traitement par ixekizumab 80 mg Q2W avec une dose de départ de 80 mg). Les patients ayant reçu le traitement de secours étaient considérés comme non répondants.

Période 3 (à l'arrêt du traitement d'étude pendant 12 semaines minimum)

Période de suivi post-traitement à partir de l'arrêt du traitement pour les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Méthode de randomisation

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir ixekizumab 80 mg Q2W [hors AMM], ixekizumab 80 mg Q4W ou le placebo.

Les patients randomisés dans les groupes ixekizumab (Q2W et Q4W) ont été également randomisés (ratio 1:1) pour recevoir une dose initiale de 80 mg [hors AMM] ou de 160 mg à la semaine 0. Les analyses ont été réalisées quelle que soit la dose de départ.

La randomisation était centralisée et stratifiée sur le pays et la présence de signes objectifs d'inflammation (IRM/CRP) à l'inclusion ([IRM positive et CRP élevée (> 5mg/L)], [IRM positive /CRP normale], [IRM normale /CRP élevée]). Chacun des trois sous-groupes de stratification ci-dessus devaient regrouper au moins 20 % des patients.

<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Période de traitement en double aveugle (semaine 0 à 52)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe Ixékizumab 80 mg Q2W</u> [hors AMM] : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose initiale à la semaine 0 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg, ▪ ou ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 1 injection SC, ○ puis ixékizumab 80 mg en 1 injection SC Q2W à partir de la semaine 2. • <u>Groupe Ixékizumab 80 mg Q4W</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose initiale à la semaine 0 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg [retenue par l'AMM], ▪ ou ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 1 injection SC [hors AMM], ○ puis ixékizumab 80 mg en 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 4 + placebo en 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 2. • <u>Groupe Placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ placebo en 2 injections SC à la semaine 0, ○ puis 1 injection SC Q2W à partir de la semaine 2. <p><i>Pour maintenir l'aveugle, l'ensemble des patients de l'étude a reçu 2 injections pour la dose initiale à la semaine 0 et une injection toutes les 2 semaines de la semaine 0 à 50.</i></p> <p><u>Traitement de secours (à partir de la semaine 16)</u></p> <p>Modification des traitements de fond associés (changement de dose ou introduction d'AINS et/ou de csDMARD) et/ou ixékizumab 80 mg SC Q2W en ouvert pendant 8 semaines minimum. En cas d'absence d'amélioration clinique après 8 semaines d'arrêt du traitement de secours puis traitement à la discrétion de l'investigateur (y compris anti-TNF) s'il y avait. Tous les patients ayant eu recours au traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs dans les analyses à 52 semaines.</p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p><u>Semaines 0 à 16 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AINS dont les inhibiteurs COX-2 autorisés à une dose stable au moins deux semaines avant l'inclusion ; aucune modification de la dose autorisée sauf en cas de survenue d'un évènement indésirable, • Utilisation du méthotrexate, de la sulfasalazine, et de l'hydroxychloroquine possible si administration en monothérapie et à dose stable depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion et jusqu'à la semaine 16, • Corticostéroïdes oraux à une dose ≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent autorisés si utilisés à dose stable au moins 4 semaines avant l'inclusion ; modification de la dose non autorisée, • Administration de corticostéroïdes par voie intra articulaire, intramusculaire ou intraveineuse non autorisée entre les 6 semaines avant l'inclusion et la semaine 16, • Analgésiques opioïde autorisés à une dose moyenne ≤ 30 mg/j de morphine ou équivalent et à une dose stable dans les 6 semaines précédant l'inclusion et jusqu'à la semaine 16. <p><u>A partir de la semaine 16 :</u></p> <p>La modification des traitements devait si possible avoir lieu avant les 8 dernières semaines de l'étude. Certaines modifications des AINS, csDMARD, corticoïdes analgésiques et antalgiques étaient autorisées et sont décrites en détail dans le protocole.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion de patient ayant obtenu une réponse ASAS40¹⁵ à 16 semaines</p>

¹⁵ **ASAS40 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : La réponse ASAS40 est définie comme une amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (sur 10) sur le 4^{ème} domaine restant.

Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- activité de la maladie, évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active)),
- douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),
- état fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible)),
- l'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10 avec, 0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale). (Sieper et al. 2009)

Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score ASDAS¹⁶ à 16 semaines, 2. Variation du score BASDAI¹⁷ à 16 semaines, 3. Variation de la composante physique du score SF36¹⁸ (SF-36 PCS) à 16 semaines, 4. Proportion de patients atteignant l'ASDAS - faible activité (ASDAS < 2,1) à 16 semaines, 5. Variation du score IRM SPARCC SIJ¹⁹ à 16 semaines. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble des résultats à la semaine 52 sur les critères de jugement principal et secondaires présentés ci-dessus, • Taux de réponse ASAS20²⁰ à 16 semaines, • Variation des composantes du score ASAS à 16 semaines, • Variation du score BASFI²¹ à 16 semaines, • Rapport de la valeur de la CRP ultrasensible (hsCRP) à 16 semaines.
Taille de l'échantillon	<p>Sur la base de l'hypothèse d'un taux attendu de patients répondeurs de 18 % dans le groupe placebo et de 46 % avec l'ixékizumab à partir d'études ayant évalués les anti-TNF (étanercept, adalimumab, certolizumab et golimumab) dans la SpAax-nr²², un échantillon de 100 patients par groupe de traitement a été jugé nécessaire pour mettre en évidence avec une puissance d'environ 98 %, une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha 5 % selon un test de Fisher bilatéral.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Dates d'analyses des données</u></p> <p>L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires à la semaine 16) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 16^{ème} semaine de traitement (visite 8).</p>

¹⁶ **ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)** : Score composite évaluant l'activité de la SpAax sur la douleur dorsale (question 2 du BASDAI cotée de 0 à 10), l'évaluation globale de la maladie par le patient (question 1 du ASAS cotée de 0 à 10), la douleur/gonflement des articulations périphériques (question 3 du BASDAI cotée de 0 à 10), la durée des raideurs matinales (question 6 du BASDAI cotée de 0 à 10) et la CRP (mg/L). Le score est calculé par l'équation : $ASDAS = (0,121 \times \text{douleur dorsale}) + (0,110 \times \text{évaluation globale du patient}) + (0,073 \times \text{douleur/gonflement des articulations périphériques}) + (0,058 \times \text{durée des raideurs matinales en minutes}) + (0,579 \times \text{Log népérien (CRP + 1)})$. Seuils d'activité définis :

Score < 1,3 : maladie inactive (rémission), ≥ 1,3 : maladie à faible activité, ≥ 2,1 : maladie active, ≥ 3,5 : maladie très active. Changement cliniquement pertinent : variation ≥ 1,1 unités du score ASDAS. Changement majeur : variation ≥ 2,0 unités. (Machado et al. 2011 et 2018, Zochling et al. 2011).

¹⁷ **BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)** : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

¹⁸ **SF-36 (Short Form-36)** : Auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie, composé de 36 questions validées dans 8 domaines d'état de santé : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, la vie et relations avec les autres, la santé psychique et les limitations dues à l'état psychique. Ces 8 dimensions peuvent être regroupés en 2 principales composantes : la composante physique (*Physical Component Score*, PCS) et la composante mentale (*Mental Component Score*, MCS). Chacun de ces domaines est mesuré sur une échelle de 0 à 100. Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. Pour ces huit domaines une variation de 5 points est considérée comme significative pour la population étudiée. Pour les 8 domaines, une variation de 10 points est considérée comme cliniquement significative pour le patient. (Ware et al. 2000)

¹⁹ **SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)** : Echelles d'interprétation de l'imagerie à résonance magnétique (IRM) permettant de classer l'inflammation et les atteintes structurales dans la SpAax. Plus les scores sont élevés, plus l'inflammation est importante.

Articulations sacro-iliaques (SIJ) : score sur la présence et l'importance de l'œdème dans chacune des 2 articulations sacro-iliaques. Il est coté de 0 à 72 (72 = atteinte la plus grave).

Rachis : score sur la présence et l'importance de l'œdème dans chacune des 23 unités disco-vertébrales (DVU) de la colonne vertébrale. L'atteinte de chaque DVU est cotée de 0 à 18 avec un score total maximum de 414 (414 = atteinte la plus grave). (Maksymowych et al. 2005)

²⁰ **Réponse ASAS20 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : Amélioration de 20 % dans au moins 3 des 4 domaines du score ASAS avec amélioration ≥ 20 % en valeur absolue sans aggravation du 4^{ème} domaine.

²¹ **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)** : Score d'auto-évaluation évaluant le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100. La variation minimale cliniquement pertinente est de 1 unité. (Calin et al. 1994)

²² (Sieper et al. 2013 et 2015 ; Dougados et al. 2014 ; Landewé et al. 2014).

Une seconde analyse (analyse du critère de jugement principal et des autres critères de jugements secondaires) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 52^{ème} semaine de traitement (visite 15) (plan d'analyse pour les Etats-Unis ; date de cut-off du 1 avril 2019).

Populations d'analyse

- L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été conduite dans la **population en intention de traiter (ITT)** définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation (incluant les patients ne prenant pas le traitement assigné, ne recevant pas le bon traitement, ou ne suivant pas le protocole).
- L'analyse du critère de jugement principal a été confirmée par une analyse dans la **population en per protocole** pour la Période en double aveugle (**PP**) définie comme l'ensemble des patients en ITT ayant fait preuve d'une observance correcte (au maximum 20% des administrations de traitement à l'étude manquées, de non administration 2 fois de suite, et pas de double administration), sans violation significative de protocole (relative aux critères d'inclusion et non-inclusion dans l'étude, au suivi des procédures de l'étude, à la tolérance), et dont les centres investigateurs n'ont pas fait l'objet d'un rapport aux agences réglementaires au sujet de problèmes liés aux bonnes pratiques cliniques.
- Les analyses de tolérance ont été menées sur la **population de sécurité/tolérance** définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du groupe de traitement dans lequel ils étaient assignés lors de la randomisation.
- **Population de la période de suivi** : l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et étant entré en période 3 (période de suivi). Les patients ont été analysés selon le traitement reçu avant de rentrer dans la période de suivi.

Méthode d'analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal (proportion de patients de la population ITT répondeurs ASAS40 à 16 semaines) et les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable catégorielle ont été analysés par régression logistique en fonction du traitement attribué, de la région géographique et de la présence de signes objectifs d'inflammation (IRM/CRP) à l'inclusion. Un test exact de Fisher a été réalisé lorsque les conditions nécessaires pour la réalisation du modèle de régression logistique n'étaient pas satisfaites.

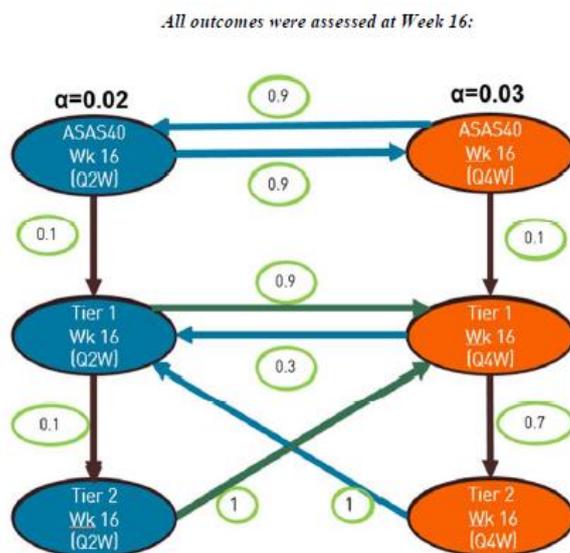
Les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable continue ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) en fonction du traitement attribué, de la région géographique, de la présence de signes objectifs d'inflammation (IRM/CRP) à l'inclusion, de la valeur de la variable considérée à l'inclusion, de la visite, des interactions valeur/visite et traitement/visite.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) pour tester la différence entre les groupes de traitement, tenant compte du traitement, de la région géographique, de la présence de signes objectifs d'inflammation (IRM/CRP) à l'inclusion et de la valeur à l'inclusion de la variable considérée. Pour la variation à la semaine 16 du critère SPARCC SIJ, seuls les patients avec des résultats aux semaines 0 et 16 ont été inclus (cas observés).

Gestion de la multiplicité

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha de 0,05. Pour les critères à la semaine 16, le risque alpha global a initialement été divisé entre les deux posologies de l'ixékizumab 80 mg Q2W ($\alpha = 0,02$) et 80 mg Q4W ($\alpha = 0,03$). Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants étaient considérés comme exploratoires. A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires, qui sont donc exploratoires.

L'approche graphique de Bretz et al. 2011 ci-dessous a été utilisée pour la gestion des tests multiples selon les deux groupes de traitement par ixékizumab et la réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; wk = week.

Figure RHBX.9.2. Graphical multiple testing scheme for regulatory authorities that accept 16-week, placebo-controlled data for approval purposes.

Amendements au protocole

- Amendement du 5 août 2016

Une procédure d'adjudication des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin suspectés a été ajoutée pour garantir que tous les événements rapportés soient évalués de manière uniforme par un seul groupe de manière non biaisée. Des changements supplémentaires ont été apportés pour clarifier le protocole.

- Amendement du 5 octobre 2018

Le taux de réponse ASAS40 à la semaine 52 est passé de critère secondaire majeur à critère de jugement principal. Ce changement a été réalisé pour répondre aux exigences réglementaires locales (soumission à la FDA). Des changements supplémentaires ont été apportés pour clarifier le protocole.

7.1.1.2 Résultats de l'étude COAST-X

Pour rappel, le schéma posologique validé par l'AMM comprend une dose de charge initiale de 160 mg d'ixékizumab à la semaine 0, suivi de doses de 80 mg toutes les 4 semaines (Q4W). Les résultats d'efficacité inhérents au groupe ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (Q2W) [hors AMM], ne sont par conséquent pas présentés.

Concernant le sous-groupe de patients avec une dose initiale de 160 mg à la semaine 0 [validée par l'AMM], les analyses ont été groupées au sous-groupe de dose initiale 80 mg à la semaine 0 [hors AMM]. Aucune distinction des résultats n'a donc pu être réalisée pour la présente évaluation.

► Effectifs

Au total, la population ITT était composée de 303 patients, 105 dans le groupe placebo, 96 dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W et 102 patients dans le groupe ixékizumab 80 mg Q2W.

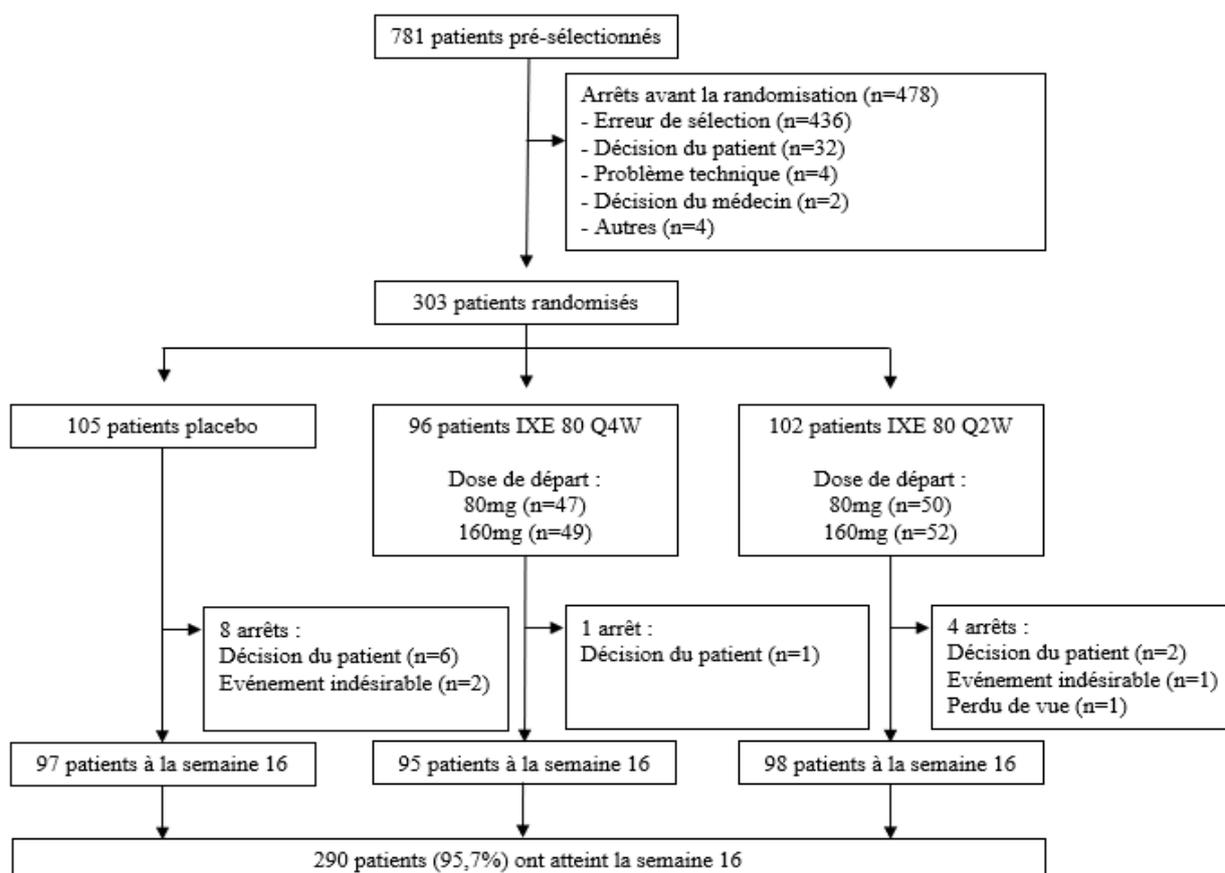


Figure 1. Diagramme de flux des patients jusqu'à la semaine 16 (étude COAST-X)

A noter, que 66 patients (21,8 %) ont rapporté au moins une déviation au protocole dont 28 (9,2 %) pour une violation de critère d'inclusion ou de non-inclusion (17 patients pour absence de diagnostic de SA à l'inclusion) et 10 patients (3,3 %) pour une erreur de prise de traitement de l'étude pendant la période de traitement en double aveugle.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes, excepté pour le score IRM SPARCC-SIJ, plus faible dans le groupe ixékizumab 80mg Q4W par rapport au groupe placebo (Tableau 3).

Les patients étaient âgés en moyenne de $40,3 \pm 12,9$ ans, majoritairement des femmes (52,8 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 70 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis $3,6 \pm 4,9$ ans.

Les patients avaient un taux de CRP moyen de 12,9 mg/l et 63 % une valeur supérieure à 5 mg/l (> limite normale). Au total, 99,3 % des patients présentaient des signes objectifs d'inflammation à l'inclusion (IRM sacroiliaque positive et/ou un taux de CRP > 5mg/L). Selon les facteurs de stratification à la randomisation : 35,3 % des patients étaient CRP+/IRM+, 27,7 % CRP+/IRM- et 36,3 % CRP-/IRM+.

Le score ASDAS moyen était de 3,8, le score BASDAI moyen de 7,2, le score SF-36 PCS moyen de 32,6, le score IRM SPARCC des articulations sacro-iliaques moyen de 6,4 et le score BASFI moyen de 6,5.

A l'inclusion, 272 patients (89,8 %) recevaient des AINS, 118 patients (38,9 %) des traitements de fond conventionnels (csDMARD) (23,4 % de la sulfasalazine, 16,2 % du méthotrexate et 0,3 % de l'hydroxychloroquine), 58 patients (19,1 %) des antalgiques et 42 patients (13,9 %) des corticoïdes oraux. L'ensemble des patients était naïf de bDMARD conformément aux critères de sélection.

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude COAST-X ; population ITT)

	IXE 80 mg Q4W (N = 96)	IXE 80 mg Q2W (N = 102)	Placebo (N = 105)	Total (N = 303)
Age, ans				
Moyenne (ET)	40,9 (14,5)	40,0 (12,0)	39,9 (12,4)	40,3 (12,9)
Sexe, n (%)				
Masculin	50 (52,1)	49 (48,0)	44 (41,9)	143 (47,2)
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	27,6 (5,4)	27,3 (5,7)	27,0 (5,8)	27,3 (5,6)
Statut HLA-B27, n (%)				
Positif	67 (69,8)	70 (68,6)	75 (71,4)	212 (70,0)
Ancienneté des symptômes de la SpAax, ans				
Moyenne (ET)	11,3 (10,7)	10,6 (10,1)	10,1 (8,3)	10,7 (9,7)
Ancienneté du diagnostic de la SpAax, ans				
Moyenne (ET)	4,2 (5,5)	3,4 (4,6)	3,1 (4,5)	3,6 (4,9)
Score BASDAI à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	7,0 (1,5)	7,3 (1,3)	7,2 (1,5)	7,2 (1,4)
Score ASDAS à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)	3,8 (0,9)	3,8 (0,8)
Score BASFI à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	6,4 (2,1)	6,5 (1,8)	6,7 (2,0)	6,5 (2,0)
Score SF-36 – Composante Physique à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	33,5 (7,4)	31,9 (7,5)	32,6 (8,2)	32,6 (7,7)
Score ASAS Health Index à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	8,6 (3,4)	9,6 (3,4)	9,0 (3,7)	9,1 (3,6)
Taux de CRP, mg/l				
Moyenne	12,4	12,1	14,3	12,9
Score IRM SPARCC-SIJ à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	5,3 (8,3)	7,5 (10,8)	6,2 (9,1)	6,4 (9,5)
Signes objectifs d'inflammation, n (% patients)				
IRM+/CRP+	30 (31,3)	39 (38,2)	38 (36,2)	107 (35,3)
IRM+/CRP-	36 (37,5)	34 (33,3)	40 (38,1)	110 (36,3)
IRM-/CRP+	30 (31,3)	28 (27,5)	26 (24,8)	84 (27,7)

► **Critère de jugement principal : proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16**

A la semaine 16 (date d'analyse : 1 avril 2019), la proportion de patients répondeurs ASAS40 a été supérieure dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W (35,4 %) par rapport au groupe placebo (19,0 %). La différence de 16,4 % était statistiquement significative au seuil alpha de 5 % (OR = 2,36 ; IC_{95%} [1,23 ; 4,51] ; p = 0,009 : degré de significativité prédéfini = 0,03).

Tableau 4. Résultats sur le critère de jugement principal (étude COAST-X ; population ITT, NRI ; date d'analyse : 1 avril 2019)

Critère de jugement principal	IXE 80 mg Q4W N=96	Placebo N=105
Réponse ASAS 40 à 16 semaine		
n (%)	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)
OR [IC _{95%}] vs placebo	2,36 [1,23 ; 4,51]	
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	16,4 [4,2 ; 28,5] ; 0,009	

IXE 80 mg Q4W : ixékizumab 80mg toutes les 4 semaines ; NRI : Non-Responders Imputation ; OR : Odd-Ratio ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe.

► **Analyses en sous-groupe**

Des analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal, exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ont été réalisées selon les caractéristiques démographiques du patient, la région géographique, la sévérité de la maladie à l'inclusion ainsi que sur le profil inflammatoire du patient (IRM+/CRP+ ; IRM-/CRP+ ; IRM+/CRP-). Les résultats étaient

généralement cohérents avec l'analyse principale et suggèrent la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au placebo.

➤ Autres analyses

L'analyse du critère de jugement principal sur la population en per protocol était cohérente et a suggéré que la proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16 a été de 35,6 % dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W et de 18,3 % dans le groupe placebo.

▮ Critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la semaine 16, la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au placebo était statistiquement significative, sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés présentés dans le tableau 5 ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole et aux seuils de significativité calculés selon les règles de réallocation du risque alpha prédéfinies.

Tableau 5. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude COAST-X ; population ITT ; date d'analyse : 1 avril 2019)

Critères de jugement secondaires	IXE 80 mg Q4W N = 96	Placebo N = 105
1. Variation du score ASDAS à 16 semaines (MMRM)		
MMC (ET) Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	-1,12 (0,10) -0,54 [-0,81 ; -0,28] ; < 0,001	-0,58 (0,10)
2. Variation du score BASDAI à 16 semaines (MMRM)		
MMC (ET) Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	-2,18 (0,22) -0,67 [-1,28 ; -0,06] ; 0,031	-1,51 (0,22)
4. Réponse ASDAS faible activité (< 2,1) à 16 semaines (NRI)		
n (%) OR [IC _{95%}] Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	26 (27,7%) 2,73 [1,30 ; 5,76] 15,3 [4,3 ; 26,3] ; 0,008	13 (12,4%)
5. Variation du score IRM SPARCC-SIJ à 16 semaines (Cas observés)		
ANCOVA (ET) Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	-3,38 (0,55) -3,07 [-4,58 ; -1,57] ; < 0,001	-0,31 (0,54)

IXE 80 mg Q4W : ixékizumab 80mg toutes les 4 semaines ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart type ; OR : Odd-Ratio ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; ANCOVA : modèle d'analyse de covariance. Modèle MMRM : Modèle Mixte en Mesures Répétées ; Imputation NRI : Imputation Non Répondeur ; Cas observés : seuls les patients avec des données aux semaines 0 et 16 ont été analysés ; Δ : différence intergroupe.

▮ Autres résultats

➤ Traitement de secours

Entre les semaines 16 et 44, 144 patients (47,5 % des patients randomisés) ont été considérés en réponse inadéquate par l'investigateur et ont reçu l'ixékizumab 80 mg Q2W en ouvert (respectivement 62, 40 et 42 patients des groupes placebo, ixékizumab 80 mg Q4W et Q2W). Pour une partie d'entre eux (7 %, 25 % et 17 %) une réponse ASAS40 était observée au moment de la décision de l'investigateur.

A noter que 5 patients (3,5%) du groupe secours ont par la suite initié un anti-TNFα.

➤ Résultats d'efficacité à la semaine 52

Au total, 265 patients (87,5 %) ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 52 semaines dont 138 patients (45,5 %) traités selon le traitement attribué à la randomisation et 127 patients (41,9 %) par le traitement de secours (ixékizumab 80 mg Q2W en ouvert).

Les analyses exploratoires à 52 semaines ont suggéré un maintien de la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W (30,2 %), par rapport au groupe placebo (13,3 %) sur le taux de réponse ASAS40 dans la population en ITT.

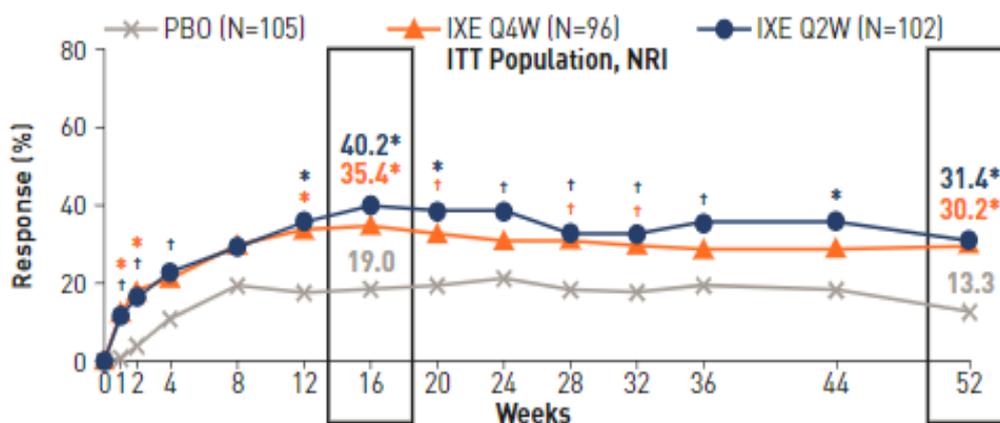


Figure 2. Résultats exploratoires concernant le critère de jugement principal à la semaine 52 (étude COAST-X ; population ITT ; NRI)

➤ Traitements concomitants

A titre descriptif, 285 patients (94,1 %) ont reçu au moins un traitement concomitant (parmi csDMARD, AINS, corticoïdes systémiques et opioïdes) au cours de la période de traitement en double aveugle. Il ne semblait pas y avoir de différence notable entre les groupes ixékizumab Q2W, Q4W et placebo (respectivement 96,1 %, 91,7 % et 94,3 % des patients).

Plus précisément, pendant cette période, 118 patients (38,9 %) de l'étude ont reçu au moins une fois des csDMARD (23,1 % de la sulfasalazine et 16,2 % du méthotrexate), 49 patients (16,2 %) des corticoïdes systémiques et 276 patients (91,1 %) des AINS.

7.1.2 Spondyloarthrite axiale radiographique : études COAST-V et COAST-W

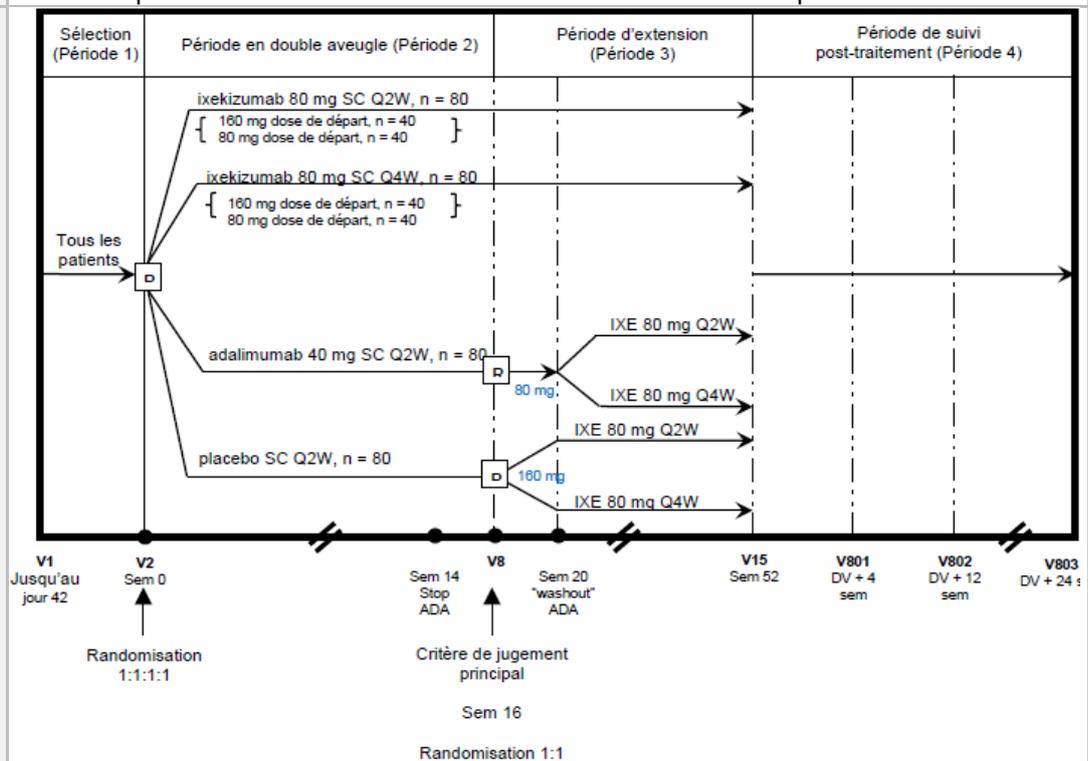
7.1.2.1 Méthode de l'étude COAST-V

Référence	Etude COAST-V ¹¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02696785
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ixékizumab par rapport au placebo, dans le traitement de la SA chez des patients naïfs bDMARD, sur la réponse ASAS40 à 16 semaines (S16).
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo et adalimumab, menée en double aveugle et en groupes parallèles pendant 16 semaines et suivie d'une phase d'extension en ouvert pour une durée totale de l'étude de 52 semaines.
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 84 centres dans 12 pays (dont 0 centre en France)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 20 juin 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 janvier 2018
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients ≥ 18 ans, • Spondyloarthrite axiale radiographique répondant aux critères de New York modifiés (mNY)¹⁴ avec sacro-ilite radiographique (lecture centralisée) : sacro-ilite bilatérale de grade ≥ 2 ou unilatérale de grade 3 à 4 avec ≥ 1 caractéristique de spondyloarthrite¹³, • Douleur rachidienne ≥ 3 mois et âgés < 45 ans au début des symptômes, • Spondyloarthrite axiale radiographique active aux visites de sélection et d'inclusion (BASDAI ≥ 4 et douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique), • Antécédents de réponse inadéquate, sur jugement de l'investigateur, à au moins 2 AINS pour une durée totale d'au moins 4 semaines ou antécédents d'intolérance aux AINS, • Antécédents de traitement de spondyloarthrite axiale dans les 12 semaines précédant l'inclusion (inclus mais ne limite pas aux AINS), • Traitement par AINS (dont les inhibiteurs COX-2) possible si reçu à une dose stable au moins 2 semaines avant l'inclusion,

Principaux critères de non-inclusion

- Ankylose totale du rachis évaluée par radiographie,
- Antécédents de maladies inflammatoires systémiques ou engendrant des douleurs chroniques (à l'exception des patients atteints de psoriasis n'ayant jamais reçu ou nécessité de traitement systémiques),
- Maladie de Crohn active ou rectocolite hémorragique active (à l'exception des patients sans exacerbation de leur maladie depuis ≥ 6 mois et sous traitement stable depuis ≥ 6 mois avant l'inclusion),
- Uvéite active durant les 4 semaines précédant l'inclusion,
- Cancer ou maladie lymphoproliférative ou signes de maladie lymphoproliférative dans les 5 années précédant l'inclusion,
- Antécédent d'infection :
 - grave ou ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement par antibiotiques intraveineux dans les 12 semaines avant l'inclusion,
 - osseuse dans les 24 semaines avant l'inclusion,
 - de prothèse, ou à germe d'incidence accrue chez les immunodéprimés,
 - dans les 4 semaines avant l'inclusion sur avis de l'investigateur,
- Immunodéprimés,
- Hypersensibilité à l'un des traitements de l'étude,
- Traitement par csDMARD et/ou tout autre agent immunosuppresseur dans les 4 semaines précédant l'inclusion (à l'exception du méthotrexate jusqu'à 25 mg/semaine, de la sulfasalazine jusqu'à 3 g/j, et de l'hydroxychloroquine jusqu'à 400 mg/j si utilisés en monothérapie et à dose stable depuis au moins 4 semaines),
- Corticothérapie orale à une dose journalière > 10 mg de prednisone ou équivalent ou à des doses variables dans les 4 semaines précédant l'inclusion,
- Traitement antérieur ou actuel par bDMARD ou agent immunomodulateur,
- Glucocorticoïdes administrés par voie intra-articulaire, intramusculaire ou intraveineuse dans les 6 semaines avant l'inclusion ou patients qui devaient recevoir une administration parentérale de glucostéroïdes pendant la période en double aveugle,
- Utilisation d'analgésique opioïde à dose moyenne journalière > 30 mg/j de morphine ou équivalent ou à des doses variables dans les 6 semaines précédant l'inclusion.

Schéma de l'étude



Période 1 (42 jours avant la randomisation)
Période de sélection des patients afin de déterminer leur éligibilité.

Période 2 (semaine 0 à 16)
Période de traitement en double aveugle, contrôlée versus placebo comportant un groupe actif de référence (adalimumab).

	<p><u>Période 3</u> (semaine 16 à 52) Période d'extension en ouvert pour le sponsor, non contrôlée. Les patients des groupes adalimumab et placebo étaient traités par ixékizumab 80 mg.</p> <p><u>Période de suivi</u> (de 12 semaines minimum à partir de l'arrêt du traitement d'étude) Période de suivi post-traitement à partir de l'arrêt du traitement pour les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio (1:1:1:1) pour recevoir ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (Q2W), ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines (Q4W), adalimumab 40 mg Q2W ou le placebo.</p> <p>Les patients des groupes ixékizumab ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir une dose initiale de 80 mg ou de 160 mg à la semaine 0. Les analyses ont été réalisées quelle que soit la dose de départ.</p> <p>A la semaine 16, les patients du groupe adalimumab 40 mg Q2W ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir ixékizumab 80 mg Q4W ou Q2W avec une dose initiale de 80 mg. A la semaine 16, les patients du groupe placebo ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir ixékizumab 80 mg Q4W ou Q2W avec une dose initiale de 160 mg.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur le pays et le niveau de CRP à l'inclusion (élevée [CRP > 5 mg/L], ou non).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Période de traitement en double aveugle (semaine 0 à 14)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe Ixékizumab 80 mg Q2W [hors AMM]</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose initiale à la semaine 0 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg + placebo en 1 injection SC, ▪ ou ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 2 injections SC, ○ puis ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 1 injection SC Q2W. • <u>Groupe Ixékizumab 80 mg Q4W</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose initiale à la semaine 0 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg + placebo en 1 injection SC [retenue par l'AMM], ▪ ou ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 2 injections SC [hors AMM], ○ puis ixékizumab 80 mg en 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 4 + placebo en 1 injection SC Q2W à partir de la semaine 2 et placebo en 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 2. • <u>Groupe Adalimumab 40 mg Q2W</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Adalimumab 40 mg en 1 injection SC + placebo en 2 injections SC à la semaine 0, ○ puis adalimumab 40 mg en 1 injection SC + placebo en 1 injection SC Q2W. • <u>Groupe Placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ placebo en 3 injections SC à la semaine 0, ○ puis 2 injections SC Q2W à partir de la semaine 2. <p><u>Période de d'extension de traitement (semaines 16 à 52)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patients des groupes ixékizumab pendant les 14 premières semaines en double aveugle</u> : traitements maintenus. • <u>Patients du groupe adalimumab pendant les 14 premières semaines en double aveugle</u> : période de <i>wash-out</i> jusqu'à la semaine 20 (placebo en 2 injections SC à la semaine 16 puis 1 injection à la semaine 18), puis selon la randomisation, soit ixékizumab 80 mg en 1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines [hors AMM] soit toutes les 4 semaines + placebo en 1 injection SC toutes les 4 semaines [hors AMM] à partir de la semaine 22. • <u>Patients initialement sous placebo</u> : ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg à la semaine 16 puis selon la randomisation, soit ixékizumab 80 mg en 1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines [hors AMM] soit toutes les 4 semaines [retenue par l'AMM] + placebo en 1 injection SC toutes les 4 semaines à partir de la semaine 18.

	<i>Pour maintenir l'aveugle, l'ensemble des patients de l'étude a reçu 3 injections à la semaine 0 pour la dose initiale puis 2 injections toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 16 puis 1 injection toutes les 2 semaines de la semaine 18 à 52.</i>
Traitements concomitants	<u>Semaines 0 à 16</u> Un traitement concomitant par csDMARD, corticoïdes, AINS et analgésiques était autorisé à condition d'être administré à dose stable. <u>A partir de la semaine 16</u> Certaines modifications des AINS, csDMARD, corticoïdes analgésiques et antalgiques étaient autorisées et sont décrites en détail dans le protocole.
Critère de jugement principal	Proportion de patient ayant obtenu une réponse ASAS40¹⁵ à la semaine 16
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> 1. Taux de réponse ASAS 20 ²⁰ à la semaine 16, 2. Variation du score ASDAS ¹⁶ à la semaine 16, 3. Taux de réponse BASDAI 50 ²³ à la semaine 16, 4. Variation du score BASFI ²¹ à la semaine 16, 5. Patients atteignant l'ASDAS – maladie inactive (ASDAS < 1,3) ¹⁶ à la semaine 16, 6. Variation du score IRM SPARCC rachis ¹⁹ à la semaine 16, 7. Variation de la composante physique du score SF36 (SF-36 PCS) ¹⁸ à la semaine 16, 8. Variation du score ASAS-HI ²⁴ à la semaine 16. <u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u> <ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble des résultats à la semaine 52 sur les critères de jugement principal et secondaires présentés ci-dessus, • Variation de la CRP ultrasensible (hsCRP) à la semaine 16.
Taille de l'échantillon	Sur la base de l'hypothèse d'un taux attendu de patients répondeurs de 16 % dans le groupe placebo et de 44 % avec l'ixékizumab à partir d'études ayant évalués les anti-TNF (étanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab et golimumab) dans la la SA ²⁵ et l'examen des données de patients en échec d'anti-TNF et traités avec sécukinumab ²⁶ , un échantillon de 80 patients par groupe de traitement a été jugé nécessaire pour mettre en évidence avec une puissance d'environ 96 %, une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha 5 % selon un test de Fisher bilatéral.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Dates d'analyses des données</u> L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires) et la levée de l'aveugle étaient prévues quand tous les patients avaient terminé la 16 ^{ème} semaine de traitement (plan d'analyse pour l'Europe ; date de cut-off du 31 janvier 2018). Une seconde analyse (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 52 ^{ème} semaine de traitement. (plan d'analyse pour les Etats-Unis ; date de cut-off du 5 octobre 2018). <u>Populations d'analyse</u> <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été conduite dans la population en intention de traiter (ITT) définie comme l'ensemble des patients randomisés (selon le groupe de randomisation). • L'analyse du critère de jugement principal a été confirmée par une analyse dans la population en per protocole pour la période en double aveugle (PP) définie comme l'ensemble des patients de la population ITT ayant fait preuve d'une observance correcte (au maximum 20% des administrations de traitement à l'étude manquées, de non administration 2 fois de suite, et pas de double administration), sans violation significative de protocole (relative aux critères d'inclusion et non-inclusion dans l'étude, au suivi des procédures de l'étude, à la tolérance), et dont les centres

²³ **BASDAI 50** : amélioration d'au moins 50 % du score BASDAI par rapport à l'inclusion.

²⁴ **ASAS-HI (Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index)** : questionnaire d'auto-évaluation de la santé, du fonctionnement, du handicap des patients atteints de SpA à travers 17 items à réponse binaire (1 = je suis d'accord, 0 = je ne suis pas d'accord). Le score ASAS-HI est l'addition de chaque item avec 0 = meilleur état global et 17 = mauvaise santé. Seuils cliniquement pertinents de l'état de santé : bon ≤ 5 < modéré < 12 ≤ médiocre. (Kiltz et al. 2018).

²⁵ (Davis et al. 2003; van der Heijde et al. 2005 et 2006; Inman et al. 2008; Landewé et al. 2014)

²⁶ (Baeten et al. 2014)

investigateurs n'ont pas fait l'objet d'un rapport aux agences réglementaires au sujet de problèmes liés aux bonnes pratiques cliniques.

- Les analyses de tolérance ont été menées sur la **population de sécurité/tolérance** définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (selon le traitement effectivement reçu).
- **Population de la période d'extension de traitement** : l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'ixékizumab au cours de la période d'extension en ouvert.
- **Population de l'adalimumab wash-out** : l'ensemble des patients randomisés dans le groupe adalimumab à la semaine 0 et ayant reçu au moins une dose de placebo entre la semaine 16 et 20.
- **Population de la période de suivi** : l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et étant entré en période 4 (période de suivi). Les patients ont été analysés selon le traitement reçu avant de rentrer dans la période de suivi.

Méthode d'analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal (proportion de patients de la population en ITT répondeurs ASAS40 à 16 semaines) et les critères de jugement secondaires à variable catégorielle ont été analysés par régression logistique en fonction de la région géographique, du traitement attribué et du niveau de CRP à l'inclusion.

Un test exact de Fisher a été réalisé lorsque les conditions nécessaires pour la réalisation du modèle de régression logistique n'étaient pas satisfaites.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable continue ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) en fonction du traitement attribué, de la région géographique, du niveau de CRP à l'inclusion, de la valeur de la variable à l'inclusion, de la visite, des interactions valeur/visite et traitement/visite comme co-variables. Un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisé dans le cadre d'analyse de sensibilité pour tester la différence entre les groupes de traitement, tenant compte du traitement, de la région géographique, du niveau de CRP à l'inclusion et de la valeur à l'inclusion de la variable considérée. Pour la variation à la semaine 16 du critère IRM SPARCC rachis, seuls les patients avec des résultats aux semaines 0 et 16 ont été inclus (cas observés).

Les analyses sur les critères de jugement principal et secondaires ont concerné la comparaison des groupes ixékizumab au placebo et adalimumab au placebo. Aucune comparaison entre adalimumab et ixékizumab n'était prévue au protocole.

Gestion de la multiplicité

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha de 0,05. Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants ont été considérés comme exploratoires. A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires.

L'approche graphique de Bretz et al. 2011 ci-dessous a été utilisée pour la gestion des tests multiples selon les deux groupes de traitement par ixékizumab et la réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Aucun contrôle du risque alpha n'a été prévu pour l'analyse des résultats du groupe adalimumab par rapport au placebo. Les résultats seront considérés comme exploratoires. Il n'y a eu aucun ajustement pour les autres critères secondaires à la semaine 16.

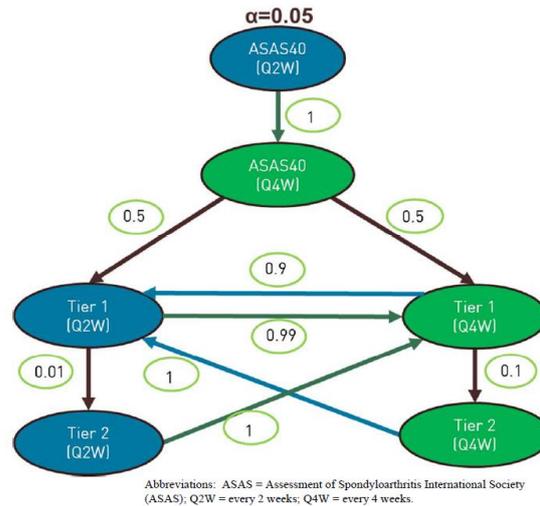


Figure RHBV.9.2. Illustration of graphical multiple testing procedure with initial allocation and weights.

Amendements au protocole

- Amendement du 5 août 2016

Le score SPARCC pour l'IRM du rachis a remplacé le score ASSpi-MRI Berlin (*Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic Resonance Imaging-activity*) en tant que critère secondaire hiérarchisé. Les données de la littérature semblaient indiquer que le score SPARCC est plus discriminant que le score Berlin avec une concordance inter-examinateur plus élevée. Des recommandations ont été fournies pour permettre une re-sélection des patients inéligible pour l'étude RHBX, dans l'étude RHBV. Une procédure d'adjudication des cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales suspectés a été ajoutée pour garantir que tous les événements rapportés soient évalués de manière uniforme par un seul groupe de manière non biaisée. Des changements supplémentaires ont été apportés pour clarifier le protocole.

- Amendement du 23 décembre 2016

Le principal changement a concerné la méthode d'assignation du traitement. L'amendement a supprimé la limitation de l'inclusion de patients selon le taux de CRP (CRP élevée versus non élevée). Donc, tous les patients répondant aux critères d'éligibilité pouvaient être inclus indépendamment de leur niveau de CRP.

7.1.2.2 Résultats de l'étude COAST-V

Pour rappel, le schéma posologique validé par l'AMM comprend une dose initiale de 160 mg d'ixékizumab à la semaine 0, suivi de doses de 80 mg toutes les 4 semaines (Q4W). Les résultats d'efficacité inhérents au groupe ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (Q2W) [hors AMM], ne sont par conséquent pas présentés.

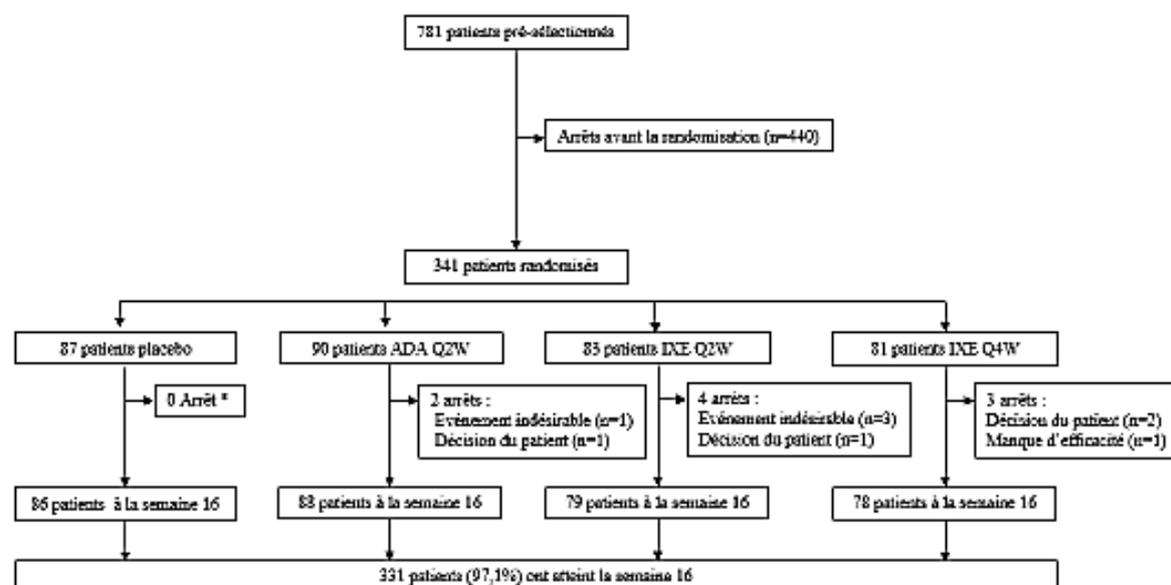
Concernant le sous-groupe de patients avec une dose initiale de 160 mg à la semaine 0 [validée par l'AMM], les analyses ont été groupées au sous-groupe de dose initiale 80 mg à la semaine 0 [hors AMM]. Aucune distinction des résultats n'a donc pu être réalisée pour la présente évaluation.

Pour rappel, aucune comparaison du groupe adalimumab aux groupes ixékizumab n'a été réalisée conformément au protocole.

De plus, les résultats d'efficacité du groupe adalimumab par rapport au placebo sont présentés à titre purement descriptif du fait de l'absence de comparaison au groupe ixékizumab et d'inclusion de ces analyses dans la méthode de réallocation du risque alpha pour la gestion des tests multiples.

► Effectifs

Au total, la population ITT était constituée de 341 patients, 87 dans le groupe placebo, 90 dans le groupe adalimumab, 83 dans le groupe ixékizumab Q2W et 81 dans le groupe ixékizumab Q4W.



*Un patient a été sélectionné par erreur et a été randomisé par erreur dans l'étude (groupe placebo). Ce patient a arrêté l'étude à la semaine 0 avant de recevoir un traitement de l'étude.

Figure 3. Diagramme de flux des patients jusqu'à la semaine 16 – étude COAST-V

A noter, que 94 patients (27,6 %) ont rapporté au moins une déviation au protocole dont 17 (5,0 %) pour une violation de critère d'inclusion (absence de diagnostic de SA à l'inclusion) et 16 patients (4,7 %) pour une erreur de prise de traitement de l'étude pendant la période de traitement en double aveugle.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 6).

Les patients étaient âgés en moyenne de $41,7 \pm 11,7$ ans, majoritairement des hommes (81,2 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 90,9 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis $7,7 \pm 8,4$ ans.

Les patients avaient un taux de CRP moyen de 13,5 mg/l et 64,4 % une valeur supérieure à 5 mg/l (> limite normale). Le score ASDAS moyen était de 3,8, le score BASDAI moyen de 6,7, le score SF-36 PCS moyen de 33,4, le score IRM SPARCC rachis moyen de 16,8 et le score BASFI moyen de 6,2.

A l'inclusion, 339 patients (99,4 %) avaient déjà reçu au moins un traitement systémique non biologique pour traiter leur SpAax, 337 patients (98,8 %) des AINS, 96 patients (28,2 %) de la sulfasalazine, 23 patients (6,7 %) du méthotrexate et 25 patients (7,3 %) des corticoïdes.

L'ensemble des patients était naïf de bDMARD conformément aux critères d'inclusion.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude COAST-V

	Placebo N = 87	ADA 40 mg Q2W N = 90	IXE 80 mg Q4W N = 81	IXE 80 mg Q2W N = 83	Total N = 341
Age, ans					
Moyenne (ET)	42,7 (12,0)	41,8 (11,4)	41,0 (12,1)	41,3 (11,2)	41,7 (11,7)
Sexe, n					
Masculin (%)	71 (82,6)	73 (81,1)	68 (84,0)	64 (77,1)	276 (81,2)
Indice de Masse Corporelle, kg/m²					
Moyenne (ET)	27,6 (5,7)	26,6 (5,6)	25,8 (4,0)	25,9 (3,9)	26,5 (4,9)
Patients HLA-B27 positifs, n					
Oui (%)	76 (89,4)	82 (91,1)	75 (92,6)	75 (90,4)	308 (90,9)
Ancienneté du diagnostic de la SpAax, ans					
Moyenne (ET)	6,8 (7,6)	7,5 (7,5)	8,3 (9,6)	8,2 (9,0)	7,7 (8,4)
Taux de CRP moyen, mg/L					
Moyenne (ET)	16,0 (21,0)	12,5 (17,6)	12,2 (13,3)	13,4 (15,3)	13,5 (17,1)
Score BASDAI					

	Placebo N = 87	ADA 40 mg Q2W N = 90	IXE 80 mg Q4W N = 81	IXE 80 mg Q2W N = 83	Total N = 341
Age, ans					
Moyenne (ET)	42,7 (12,0)	41,8 (11,4)	41,0 (12,1)	41,3 (11,2)	41,7 (11,7)
Sexe, n					
Masculin (%)	71 (82,6)	73 (81,1)	68 (84,0)	64 (77,1)	276 (81,2)
Indice de Masse Corporelle, kg/m²					
Moyenne (ET)	27,6 (5,7)	26,6 (5,6)	25,8 (4,0)	25,9 (3,9)	26,5 (4,9)
Patients HLA-B27 positifs, n					
Oui (%)	76 (89,4)	82 (91,1)	75 (92,6)	75 (90,4)	308 (90,9)
Ancienneté du diagnostic de la SpAax, ans					
Moyenne (ET)	6,8 (7,6)	7,5 (7,5)	8,3 (9,6)	8,2 (9,0)	7,7 (8,4)
Taux de CRP moyen, mg/L					
Moyenne (ET)	16,0 (21,0)	12,5 (17,6)	12,2 (13,3)	13,4 (15,3)	13,5 (17,1)
Moyenne (ET)	6,8 (1,22)	6,7 (1,47)	6,8 (1,32)	6,7 (1,58)	6,7 (1,40)
Score BASFI					
Moyenne (ET)	6,4 (1,9)	6,1 (2,1)	6,1 (1,8)	6,3 (2,1)	6,2 (2,0)
Score IRM SPARCC rachis					
Moyenne (ET)	15,8 (21,2)	20,0 (28,4)	14,5 (20,6)	16,6 (23,8)	16,8 (23,7)
Score ASDAS					
Moyenne (ET)	3,9 (0,7)	3,7 (0,8)	3,7 (0,7)	3,8 (0,8)	3,8 (0,8)
Score ASAS Health Index					
Moyenne (ET)	8,1 (3,5)	8,2 (3,7)	7,5 (3,3)	8,4 (3,6)	8,1 (3,6)
Score SF-36 - Composante Physique					
Moyenne (ET)	32,0 (8,3)	33,5 (8,3)	34,0 (7,5)	34,1 (7,6)	33,4 (7,8)

► Critères de jugement principal : proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16

La proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16 a été supérieure dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W (48,1 %) par rapport au groupe placebo (18,4 %). La différence de 29,7 % était statistiquement significative au seuil alpha de 5 % (OR = 4,45 ; IC_{95%} [2,20 ; 9,03] ; p < 0,001 ; degré de significativité prédéfini = 0,05).

A titre exploratoire, la proportion de patients répondeurs ASAS40 semblait également supérieure dans le groupe adalimumab 40 mg Q2W (35,6 %) par rapport au groupe placebo (18,4 %).

Tableau 7. Résultats sur le critère de jugement principal (étude COAST-V, population en ITT, NRI, date d'analyse : 31 janvier 2018)

Critère de jugement principal	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 87
Réponse ASAS 40 à 16 semaines			
n (%) [IC _{95%}]	39 (48,1 %) [37,3 ; 59,0]	32 (35,6 %) [25,7 ; 45,4]	16 (18,4 %) [10,3 ; 26,5]
OR [IC _{95%}]	4,45 [2,20 ; 9,03]	2,73 [1,35 ; 5,52]	
Δ [IC _{95%}]	29,7 [16,2 ; 43,3]	17,2 [4,4 ; 30,0]	
p	< 0,001		

IXE 80 mg Q4W : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines ; ADA 40 mg Q2W : adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines ; NRI : Non-Responders Imputation ; OR : Odd-Ratio versus placebo ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo ; p : p value versus placebo.

► Autres analyses

L'analyse du critère de jugement principal sur la population en per protocol a suggéré que la proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16 a été de 50,0 % dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W et de 17,7 % dans le groupe placebo.

► Analyses en sous-groupe

Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été réalisées sur le critère de jugement principal sans contrôle du risque alpha, selon le taux de CRP à l'inclusion (≤ 3mg/l et > 3 mg/l) et selon l'ancienneté des symptômes (< 10 ans, ≥ 10 ans, < 5 ans et ≥ 5 ans).

Les résultats de ces analyses ont suggéré la supériorité de l'ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au placebo sur la proportion de répondeurs ASAS40 à 16 semaines uniquement chez les patients avec une CRP > 3 mg/L à l'inclusion ainsi qu'une supériorité sur la proportion de répondeurs ASAS40 à 16 semaines quelle que soit l'ancienneté des symptômes.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la semaine 16, la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au groupe placebo était statistiquement significative, sur l'ensemble des critères jugements secondaires hiérarchisés présentés dans le tableau 7 ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole et aux seuils de significativité calculés selon les règles de réallocation du risque alpha prédéfinies.

A noter que les résultats suggèrent également la supériorité du groupe adalimumab 40 mg Q2W par rapport au groupe placebo sur l'ensemble de ces critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Tableau 8. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (étude COAST-V ; population en ITT ; date d'analyse : 31 janvier 2018)

Critères de jugement secondaires	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 87
1. Réponse ASAS 20 à 16 semaine (NRI)			
n (%)	52 (64,2 %)	53 (58,9 %)	35 (40,2 %)
OR [IC _{95%}]	2,78 [1,48 ; 5,24]	2,30 [1,25 ; 4,23]	
Δ [IC _{95%}]	24,0 [9,3 ; 38,6]	18,7 [4,2 ; 33,1]	
p	0,001		
2. Variation du score ASDAS à 16 semaines (MMRM)			
MMC (ET)	-1,43 (0,102)	-1,30 (0,096)	-0,46 (0,090)
Δ [IC _{95%}]	-0,97 [-1,25 ; -0,70]	-0,84 [-1,11 ; -0,57]	
p	< 0,001		
3. Réponse BASDAI 50 à 16 semaines (NRI)			
n (%)	34 (42,0 %)	29 (32,2 %)	15 (17,2 %)
OR [IC _{95%}]	3,74 [1,82 ; 7,70]	2,53 [1,23 ; 5,21]	
Δ [IC _{95%}]	24,7 [11,4 ; 38,1]	15,0 [2,5 ; 27,5]	
p	< 0,001		
4. Variation du score BASFI à 16 semaines (MMRM)			
MMC (ET)	-2,39 (0,22)	-2,14 (0,21)	-1,16 (0,22)
Δ MMC [IC _{95%}]	-1,23 [-1,83 ; -0,62]	-0,97 [-1,56 ; -0,39]	
p	< 0,001		
5. Réponse ASDAS maladie inactive (< 1,3) à 16 semaines (NRI)			
n (%)	13 (16,0 %)	14 (15,6 %)	2 (2,3 %)
OR [IC _{95%}]	8,03 [1,75 ; 36,83]	7,62 [1,67 ; 34,68]	
Δ [IC _{95%}]	13,7 [5,2 ; 22,3]	13,3 [5,1 ; 21,4]	
p	0,007		
6. Variation du score IRM SPARCC rachis à la semaine 16 (Cas observés)			
MMC (ET)	-11,02 (1,160)	-11,57 (1,113)	-1,51 (1,147)
Δ MMC [IC _{95%}]	-9,51 [-12,6 ; -6,4]	-10,07 [-13,2 ; -6,9]	
p	< 0,001		

IXE 80 mg Q4W : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines ; ADA 40 mg Q2W : adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart type ; OR : Odd-Ratio versus placebo ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe moyenne vs placebo ; Imputation NRI : Imputation Non Répondeur ; Modèle MMRM : Modèle Mixte en Mesures Répétées ; p : p value versus placebo.

► Autres résultats

➤ Résultats d'efficacité à la semaine 52

Au total, parmi les patients randomisés, 309 patients (90,6 %) ont complété les 52 premières semaines d'étude.

Les analyses exploratoires à 52 semaines ont suggéré un maintien du taux de réponse ASAS40 (53,1 %) pour les patients initialement randomisés dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W.

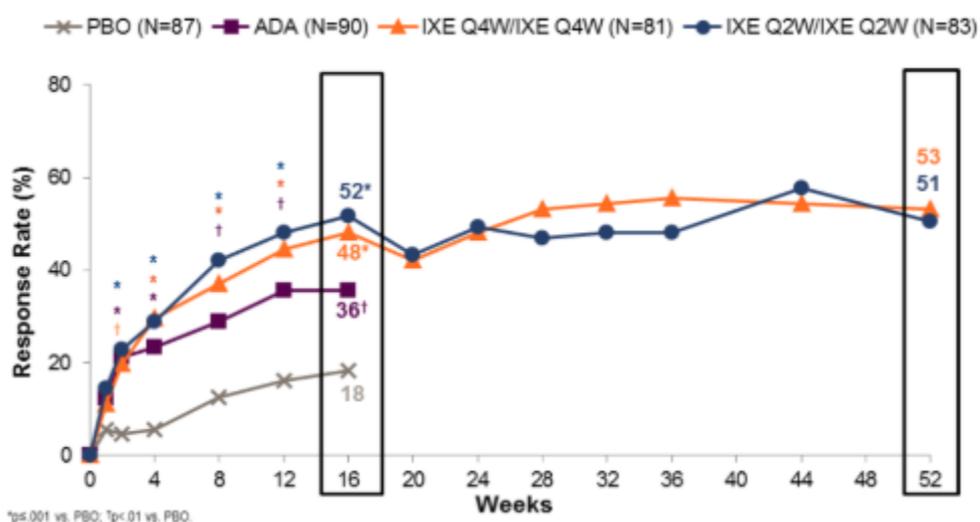


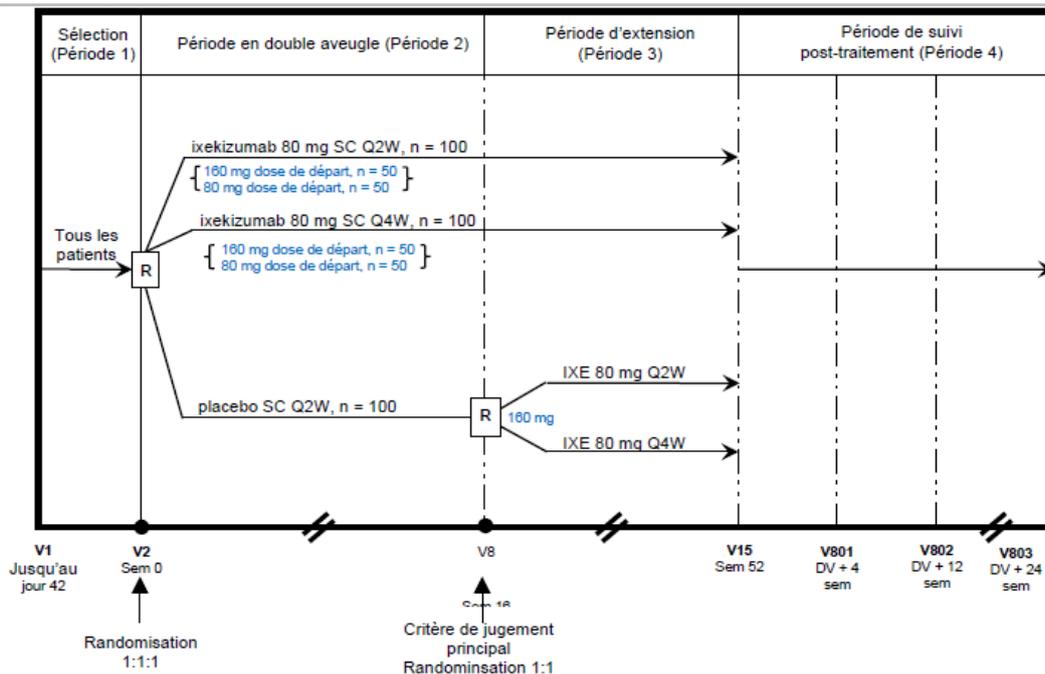
Figure 4. Résultats exploratoires d'efficacité sur le critère de jugement principal à la semaine 52 (étude COAST-V ; population ITT ; NRI)

7.1.2.3 Méthode de l'étude COAST-W

Référence	Etude COAST-W ¹²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02696798
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ixékizumab par rapport au placebo, dans le traitement de la SA chez des patients intolérants et/ou en échec de bDMARD, sur la réponse ASAS40 à 16 semaines (S16).
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles pendant 16 semaines suivie d'une phase d'extension en ouvert jusqu'à 52 semaines.
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 106 centres dans 15 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 40 patients).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 10 mai 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 juin 2018
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patient âgés ≥ 18 ans, • Spondyloarthrite axiale radiographique répondant aux critères de New York modifiés (mNY)¹⁴ avec sacro-ilite radiographique (lecture centralisée) : sacro-ilite bilatérale de grade ≥ 2 ou unilatérale de grade 3 à 4, avec ≥ 1 caractéristique de spondyloarthrite¹³, • Douleur rachidienne ≥ 3 mois et âgés < 45 ans au début des symptômes, • Spondyloarthrite axiale radiographique active aux visites de sélection et d'inclusion (BASDAI ≥ 4 et douleur rachidienne ≥ 4 sur une échelle numérique), • Antécédents de traitement par 1 ou 2 anti-TNF dont au moins un a été arrêté après minimum 12 semaines de traitement pour cause de réponse inadéquate ou d'intolérance, sur jugement de l'investigateur. (Période de wash-out obligatoire de ≥ 28 jours pour l'etanercept, de ≥ 60 jours pour l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab pegol et de ≥ 90 jours pour le golimumab avant l'inclusion). • Antécédents de réponse inadéquate, sur jugement de l'investigateur, à au moins 2 AINS pour une durée totale d'au moins 4 semaines, ou antécédents d'intolérance aux AINS, • Antécédents de traitement de spondyloarthrite axiale dans les 12 semaines précédant l'inclusion (inclus mais ne limite pas aux AINS, anti-TNF), • Traitement par AINS (dont les inhibiteurs COX-2) possible si reçu à une dose stable au moins 2 semaines avant l'inclusion.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Ankylose totale du rachis évaluée par radiographie, • Antécédents de maladies inflammatoires systémiques ou engendrant des douleurs chroniques (à l'exception des patients atteints de psoriasis n'ayant jamais reçu ou nécessité de traitement systémiques),

- Maladie de Crohn active ou rectocolite hémorragique active (à l'exception des patients sans exacerbation de leur maladie depuis ≥ 6 mois et sous traitement stable depuis ≥ 6 mois avant l'inclusion),
- Uvéite active durant les 4 semaines précédant l'inclusion,
- Antécédent d'infection :
 - grave ou ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement par antibiotiques intraveineux dans les 12 semaines avant l'inclusion,
 - osseuse dans les 24 semaines avant l'inclusion,
 - de prothèse, ou à germe d'incidence accrue chez les immunodéprimés,
 - dans les 4 semaines avant l'inclusion sur avis de l'investigateur,
- Immunodéprimés,
- Hypersensibilité à l'un des traitements de l'étude,
- Traitement par csDMARD et/ou tout autre agent immunosuppresseur dans les 4 semaines précédant l'inclusion (à l'exception du méthotrexate jusqu'à 25 mg/semaine, de la sulfasalazine jusqu'à 3 g/j, et de l'hydroxychloroquine jusqu'à 400 mg/j si utilisés en monothérapie et à dose stable depuis au moins 4 semaines),
- Corticothérapie orale à une dose journalière > 10 mg de prednisone ou équivalent ou à des doses variables dans les 4 semaines précédant l'inclusion,
- Traitement antérieur ou actuel par bDMARD ou agent immunomodulateur (à l'exception des antécédents de traitement par anti-TNF),
- Glucocorticoïdes administrés par voie intra-articulaire, intra-musculaire ou intraveineuse dans les 6 semaines avant l'inclusion ou patients qui devaient recevoir une administration parentérale de glucostéroïdes pendant la période en double aveugle,
- Utilisation d'analgésique opioïde à une dose moyenne journalière > 30 mg/j de morphine ou équivalent ou à des doses variables dans les 6 semaines précédant l'inclusion.

Schéma de l'étude



Période 1 (42 jours avant la randomisation)

Période de sélection des patients afin de déterminer leur éligibilité.

Période 2 (semaine 0 à 16)

Période de traitement en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Période 3 (semaine 16 à 52)

Période d'extension en ouvert pour le sponsor, non contrôlée.

Les patients des groupes adalimumab et placebo étaient traités par ixékizumab 80 mg.

Période 4 (de 12 semaines minimum à partir de l'arrêt du traitement d'étude)

Période de suivi post-traitement à partir de l'arrêt du traitement pour les patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio (1:1:1) pour recevoir ixékizumab 80 mg Q2W, ixékizumab 80 mg Q4W ou le placebo.</p> <p>Les patients randomisés dans les groupes ixékizumab ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir une dose initiale de 80 mg ou de 160 mg à la semaine 0. Les analyses ont été réalisées quelle que soit la dose de départ, sauf indication contraire.</p> <p>A la semaine 16, les patients du groupe placebo ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir ixékizumab 80 mg Q4W ou Q2W avec une dose initiale de 160 mg.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée selon le pays, le niveau de CRP à l'inclusion (élevée [CRP > 5 mg/L], ou non) et le nombre d'anti-TNF précédemment reçu (1 à 2).</p>
Traitements étudiés	<p><u>Période de traitement en double aveugle (semaine 0 à 14)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Groupe Ixékizumab 80 mg Q2W</u> [hors AMM] : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose initiale à la semaine 0 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg ▪ ou ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 1 injection SC, ○ puis ixékizumab 80 mg en 1 injection SC toutes les 2 semaines. • <u>Groupe Ixékizumab 80 mg Q4W</u> (posologie validée par l'AMM²⁷) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Dose initiale à la semaine 0 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg [retenue par l'AMM], ▪ ou ixékizumab 80 mg en 1 injection SC + placebo en 1 injection SC [hors AMM], ○ puis ixékizumab 80 mg en 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 4 + placebo en 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 2. • <u>Groupe Placebo</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ placebo en 2 injections SC à la semaine 0, ○ puis 1 injections SC Q2W à partir de la semaine 2. <p><u>Période d'extension (semaines 16 à 52)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patients des groupes ixékizumab pendant les 14 premières semaines en double aveugle</u> : traitements maintenus + placebo en 1 injection SC à la semaine 16. • <u>Patients initialement sous placebo</u> : ixékizumab 160 mg en 2 injections SC de 80 mg à la semaine 16 puis selon la randomisation, soit ixékizumab 80 mg en 1 injection SC de 80 mg toutes les 2 semaines soit toutes les 4 semaines (posologie validée par l'AMM) + placebo en 1 injection SC toutes les 4 semaines à partir de la semaine 18. <p><i>Pour maintenir l'aveugle, l'ensemble des patients de l'étude a reçu 2 injections à la semaine 0 pour la dose initiale puis 1 injection toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 14 puis 2 injections à la semaine 16 ainsi que 1 injection toutes les 2 semaines de la semaine 18 à 52.</i></p>
Traitements concomitants	<p><u>Semaines 0 à 16</u></p> <p>Un traitement concomitant par cDMARD, corticoïdes, AINS et analgésiques était autorisé à condition d'être administré à dose stable.</p> <p><u>A partir de la semaine 16</u></p> <p>Certaines modifications des AINS, csDMARD, corticoïdes analgésiques et antalgiques étaient autorisées et sont décrites en détail dans le protocole.</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patient ayant obtenu une réponse ASAS40¹⁵ à 16 semaines</p>

²⁷ La posologie initiale validée par l'AMM comprend une dose initiale de 160 mg d'ixékizumab à la semaine 0 suivie de l'ixékizumab 80 mg Q4W. Elle ne concerne donc pas l'ensemble des patients du groupe Ixékizumab 80 mg Q4W (c'est-à-dire ceux recevant une dose initiale de 80 mg à la semaine 0).

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de réponse ASAS20²⁰ à 16 semaines, 2. Variation du score ASDAS¹⁶ à 16 semaines, 3. Variation du score BASDAI à 16 semaines, 4. Variation du score BASFI²¹ à 16 semaines, 5. Patients atteignant l'ASDAS – faible activité (ASDAS < 2,1)¹⁶ à 16 semaines, 6. Variation de la composante physique du score SF36 (SF-36 PCS)¹⁸ à 16 semaines, 7. Variation du score ASAS-HI²⁴ à 16 semaines, 8. Variation du score IRM SPARCC rachis¹⁹ à 16 semaines, <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'ensemble des résultats à la semaine 52 sur les critères de jugement principal et secondaires présentés ci-dessus, • Variation de la CRP ultrasensible (hsCRP) à 16 semaines.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Sur la base de l'hypothèse d'un taux attendu de patients répondeurs de 7 % dans le groupe placebo et de 27 % avec l'ixékizumab à partir d'études évalués les anti-TNF (étanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab et golimumab) dans la SA²⁵ et l'examen des données de patients en échec d'anti-TNF et traités avec sécukinumab²⁶. Un échantillon de 100 patients par groupe de traitement a été jugé nécessaire pour mettre en évidence avec une puissance d'environ 96 %, une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha 5 % selon un test de Fisher bilatéral.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u></p> <p>L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires) et la levée de l'aveugle étaient prévues quand tous les patients avaient terminé la 16^{ème} semaine de traitement (plan d'analyse pour l'Europe ; date de cut-off du 19 juin 2018).</p> <p>Une seconde analyse (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 52^{ème} semaine de traitement. (analyse principale dans le plan d'analyse statistique pour les Etats-Unis ; date de cut-off du 28 février 2019).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été conduite dans la population en intention de traiter (ITT) définie comme l'ensemble des patients randomisés (incluant les patients ne prenant pas le traitement assigné, ne recevant pas le bon traitement, ou ne suivant pas le protocole). Les patients ont été analysés en fonction du groupe de traitement dans lequel ils étaient assignés lors de la randomisation. Sauf mention contraire, les critères d'efficacité et de santé ont été analysés sur cette population. • L'analyse du critère de jugement principal a été confirmée par une analyse dans la population en per protocole pour la Période en double aveugle (PP) définie comme l'ensemble des patients en ITT ayant fait preuve d'une observance correcte (au maximum 20% des administrations de traitement à l'étude manquées, de non administration 2 fois de suite, et pas de double administration), sans violation significative de protocole (relative aux critères d'inclusion et non-inclusion dans l'étude, au suivi des procédures de l'étude, à la tolérance), et dont les centres investigateurs n'ont pas fait l'objet d'un rapport aux agences réglementaires au sujet de problèmes liés aux bonnes pratiques cliniques. • Les analyses de tolérance ont été menées sur la population de sécurité/tolérance définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du groupe de traitement dans lequel ils étaient assignés lors de la randomisation. Les données de tolérance de la période 2 ont été analysées sur cette population. • Population de la période d'extension de traitement : l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'ixékizumab au cours de la période 3. • Population de sécurité/tolérance à l'ixékizumab : l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'ixékizumab au cours de l'étude entière. • Population de la période de suivi : l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et étant entré en période 4 (période de suivi). Les patients ont été analysés selon le traitement reçu avant de rentrer dans la période de suivi.

Méthode d'analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal (proportion de patients de la population en ITT répondeurs ASAS40 à 16 semaines) et les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable catégorielle ont été analysés par régression logistique en fonction de la région géographique, du traitement attribué et du niveau de CRP à l'inclusion. Un test exact de Fisher a été réalisé lorsque les conditions nécessaires pour la réalisation du modèle de régression logistique n'étaient pas satisfaites.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable continue ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) en fonction du traitement attribué, de la région géographique, du niveau de CRP à l'inclusion, de la valeur de la variable à l'inclusion, de la visite, des interactions valeur/visite et traitement/visite comme co-variables.

Un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisé dans le cadre d'analyse de sensibilité pour tester la différence entre les groupes de traitement, tenant compte du traitement, de la région géographique, du niveau de CRP à l'inclusion (élevé [CRP > 5mg/L], ou non), du nombre d'anti-TNF antérieurs et de la valeur à l'inclusion de la variable considérée. Pour la variation à la semaine 16 du critère IRM SPARCC rachis, seuls les patients avec des résultats aux semaines 0 et 16 ont été inclus (cas observés).

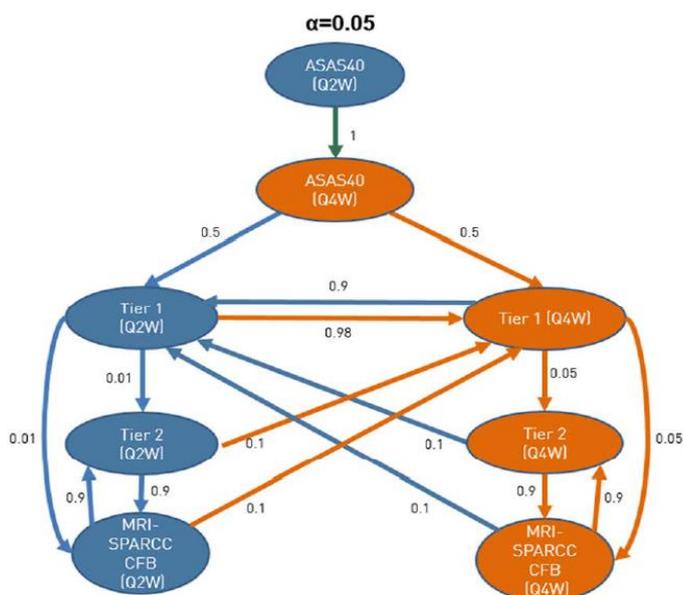
Gestion de la multiplicité

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha de 0,05.

Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants ont été considérés comme exploratoires.

L'approche graphique de Bretz et al. 2011 ci-dessous a été utilisée pour la gestion des tests multiples selon les deux groupes de traitement par ixékizumab et la réallocation du risque alpha entre le critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires.



Abbreviations: ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; CFB = change from baseline; MRI-SPARCC = MRI of spine Spondyloarthritis Research Consortium of Canada score; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks.

Figure RHBW.9.2. Graphical multiple testing procedure with initial α allocation and weights.

Amendements au protocole

- Amendement du 19 septembre 2016

Le score IRM SPARCC du rachis a remplacé le score ASSpi-MRI Berlin (*Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic Resonance Imaging Activity*) en tant que critère secondaire hiérarchisé. Les données de la littérature semblaient indiquer que le score SPARCC est plus discriminant que le score Berlin avec une concordance interexamineur plus élevée. Une procédure d'adjudication des cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales suspectés a été ajoutée pour garantir que tous les événements rapportés soient évalués de manière uniforme par un seul groupe de manière non biaisée.

- Amendement du 14 janvier 2017

La méthode d'assignation du traitement a été modifiée afin d'augmenter la taille relative de la cohorte de patients ayant un historique d'échec à deux anti-TNF α (de 20 % à 35 %) afin de refléter davantage la population de patients qui pourrait être traitée par ixékizumab en vie réelle et de s'aligner avec la distribution spontanée des patients inclus au moment de l'amendement.

- Amendement du 1 mai 2017

La méthode d'assignation du traitement a été modifiée afin d'augmenter la **taille relative de la cohorte de patients ayant un historique d'échec à deux anti-TNF α** (de 35 % à **40 %**) et la **taille de la cohorte de patients avec une valeur de CRP non élevée à l'inclusion** (de 30 % à **40 %**) afin de refléter davantage la population de patients qui pourrait être traitée par ixékizumab en vie réelle et de s'aligner avec la distribution spontanée des patients inclus au moment de l'amendement. L'amendement a également permis aux patients avec CRP non élevée d'avoir une opportunité supplémentaire d'être inclus dans la cohorte CRP élevée (une fois que les inclusions dans la cohorte CRP non élevée étaient terminées).

7.1.2.4 Résultats de l'étude COAST-W

Pour rappel, le schéma posologique validé par l'AMM comprend une dose initiale de 160 mg d'ixékizumab à la semaine 0, suivi de doses de 80 mg toutes les 4 semaines (Q4W). Les résultats d'efficacité inhérents au groupe ixékizumab 80 mg toutes les 2 semaines (Q2W) ne sont par conséquent pas présentés.

Concernant le sous-groupe de patients avec une dose initiale de 160 mg à la semaine 0 [validée par l'AMM], les analyses ont été groupées au sous-groupe de dose initiale 80 mg à la semaine 0 [hors AMM]. Aucune distinction des résultats n'a donc pu être réalisée pour la présente évaluation.

► Effectifs

Au total la population ITT était constituée de 316 patients, 104 dans le groupe placebo, 98 dans le groupe ixékizumab Q2W et 114 dans le groupe ixékizumab Q4W.

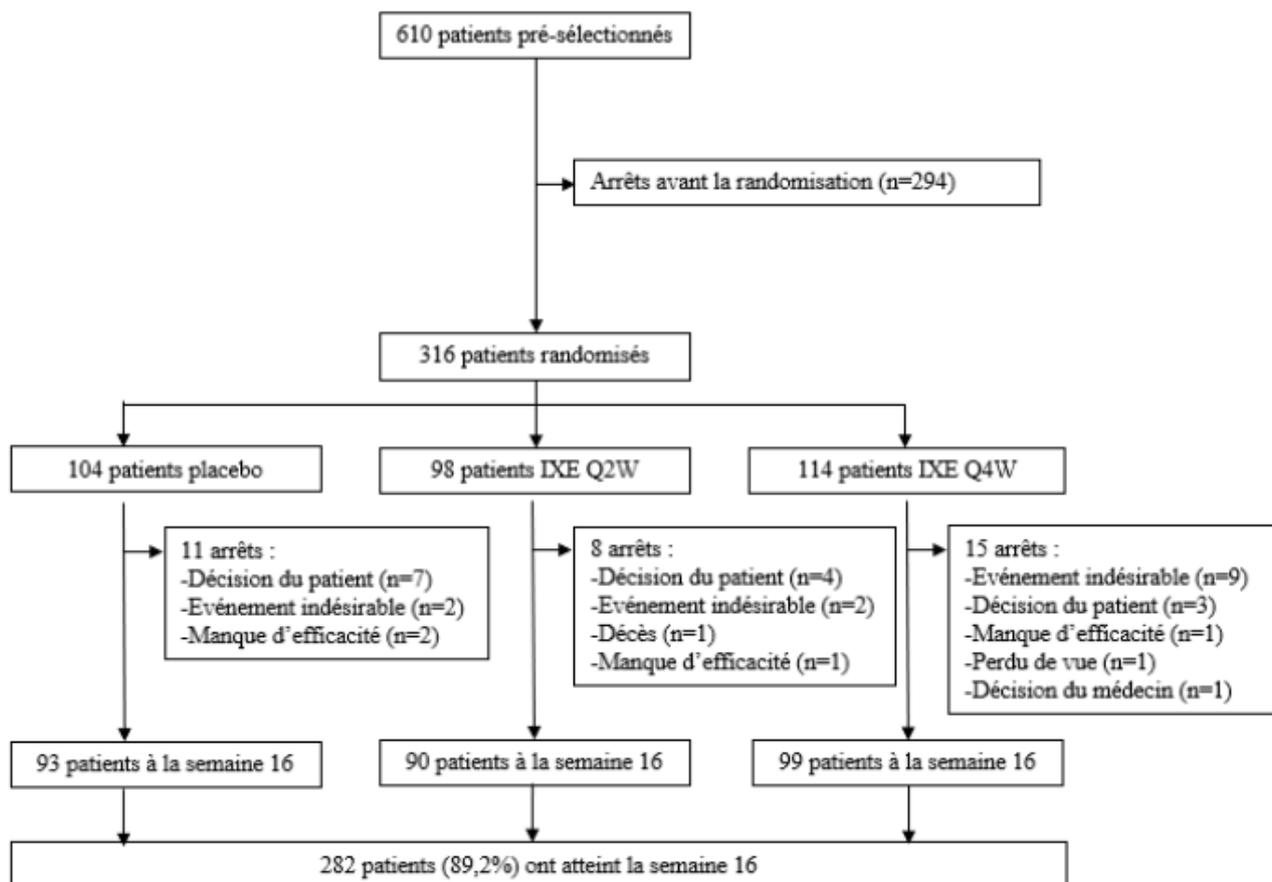


Figure 5. Diagramme de flux des patients jusqu'à la semaine 16 – étude COAST-W

A noter, que 101 patients (32,0 %) ont rapporté au moins une déviation au protocole dont 40 (12,7 %) pour une violation de critère d'inclusion ou de non-inclusion (17 patients pour absence de diagnostic de SA à l'inclusion) et 8 patients (2,5 %) pour une erreur de prise de traitement de l'étude pendant la période de traitement en double aveugle.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

Les patients étaient âgés en moyenne de $46,1 \pm 12,4$ ans, majoritairement des hommes (80,1 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 81,3 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis $11,6 \pm 9,1$ ans.

Les patients avaient un taux de CRP moyen de 17,8 mg/l et 65,5 % une valeur supérieure à 5 mg/l (> limite normale). Le score ASDAS moyen était de 4,1, le score BASDAI moyen de 7,4, le score SF-36 PCS moyen de 28,6, le score IRM SPARCC rachis moyen de 8,6 et le score BASFI moyen de 7,3.

À l'inclusion, 99 à 100 % des patients avaient déjà reçu un agent systémique non biologique. 76,3 % des patients recevaient des AINS, 30,7 % des antalgiques, 27,2 % des traitements de fond conventionnels (sulfasalazine ou méthotrexate) et 11,4 % des corticoïdes oraux.

L'ensemble des patients avait un antécédent de traitement par anti-TNF : **62,9 % avaient reçu un anti-TNF** et **37,1 % avaient reçu deux anti-TNF**. Les principales raisons des arrêts étaient une réponse inadéquate (55,7%), une perte de réponse (37,3%) ou une intolérance (14,2%).

Tableau 9. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude COAST-W

	Placebo N = 104	IXE 80 mg Q4W N = 114	IXE 80 mg (Q2W) N = 98	Total N = 316
Age, ans				
Moyenne (ET)	46,6 (12,7)	47,4 (13,4)	44,2 (10,8)	46,1 (12,4)
Sexe, n (%)				
Masculin	87 (83,7)	91 (79,8)	75 (76,5)	253 (80,1)
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	28,9 (5,6)	29,4 (7,3)	27,5 (5,4)	28,7 (6,2)
Statut HLA-B27, n (%)				
Positif	86 (82,7)	91 (79,8)	80 (81,6)	257 (81,3)
Ancienneté des symptômes de la SpAax, ans				
Moyenne (ET)	19,9 (11,6)	18,8 (11,6)	16,5 (9,6)	18,4 (11,1)
Ancienneté du diagnostic de la SpAax, ans				
Moyenne (ET)	13,0 (10,5)	10,1 (7,8)	11,7 (8,8)	11,6 (9,1)
Score BASDAI à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	7,3 (1,3)	7,5 (1,3)	7,5 (1,3)	7,4 (1,3)
Score ASDAS à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	4,1 (0,8)	4,2 (0,9)	4,2 (0,8)	4,1 (0,8)
Score BASFI à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	7,0 (1,7)	7,4 (1,8)	7,4 (1,4)	7,3 (1,7)
Score SF-36 – Composante Physique à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	30,6 (7,8)	27,5 (8,3)	27,9 (7,3)	28,6 (7,9)
Score ASAS Health Index à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	9,0 (3,5)	10,0 (3,7)	10,1 (3,6)	9,7 (3,6)
Taux de CRP, mg/l				
Moyenne	16,0 (22,3)	20,2 (34,4)	17,0 (19,8)	17,8 (26,6)
Score IRM SPARCC-rachis à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	6,4 (10,2)	8,3 (16,0)	11,1 (20,3)	8,6 (16,1)

► **Critères de jugement principal : proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16**

La proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16 a été supérieure dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W (25,4 %) par rapport au groupe placebo (12,5 %). La différence de 12,9 % était statistiquement significative au seuil alpha de 5 %, (OR = 2,41 ; IC_{95%} [1,17 ; 4,95] ; p = 0,017 : degré de significativité prédéfini = 0,05).

Tableau 10. Résultats sur le critère de jugement principal (étude COAST-W ; population en ITT, NRI ; date d'analyse : 19 juin 2018)

Critère de jugement principal	IXE 80 mg Q4W N=114	Placebo N=104
Réponse ASAS 40 à 16 semaine		
n (%) [IC _{95%}]	29 (25,4 %) [17,4 ; 33,4]	13 (12,5 %) [6,1 ; 18,9]
OR [IC _{95%}]	2,41 [1,17 ; 4,95]	
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p	12,9 [2,7 ; 23,2] ; 0,017	

IXE 80 Q4W : ixékizumab 80mg toutes les 4 semaines ; NRI : Non-Responders Imputation ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; OR : Odd-Ratio versus placebo ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo.

► **Autres analyses**

L'analyse du critère de jugement principal sur la population en per protocole a suggéré que la proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16 a été de 25,0 % dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W et de 13,6 % dans le groupe placebo.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

A la semaine 16, la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au groupe placebo était statistiquement significative, sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés présentés dans le tableau 11 ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole.

Tableau 11. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (étude COAST-W ; population en ITT ; date d'analyse : 28 février 2019)

Critères de jugement secondaires	IXE 80 mg Q4W N = 114	Placebo N = 104
Variation du score ASAS 20 à 16 semaines (NRI)		
n (%)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)
OR [IC _{95%}]	2,20 [1,26 ; 3,84]	
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p]	18,4 [5,7 ; 31,1] ; 0,006	
Variation du score ASDAS à 16 semaines (MMRM)		
MMC (ET)	-1,16 (0,094)	-0,11 (0,099)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p]	-1,05 [-1,32 ; -0,79] ; < 0,001	
Variation du score BASDAI à 16 semaines (MMRM)		
MMC (ET)	-2,17 (0,202)	-0,92 (0,212)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p]	-1,24 [-1,81 ; -0,67] ; < 0,001	
Variation du score BASFI à 16 semaines (MMRM)		
MMC (ET)	-1,69 (0,205)	-0,64 (0,215)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p]	-1,05 [-1,63 ; -0,47] ; < 0,001	
Réponse ASDAS faible activité (< 2,1) à 16 semaines (NRI)		
n (%)	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)
OR [IC _{95%}]	4,22 [1,50 ; 11,86]	
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p]	12,7 [4,6 ; 20,8] ; 0,006	
Variation du score IRM SPARCC-rachis à 16 semaines (ANCOVA)		
MMC (ET)	-2,99 (1,384)	3,29 (1,402)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%} ; p]	-6,28 [-10 ; -2,5] ; 0,001	

IXE80Q4W : ixékizumab 80mg toutes les 4 semaines ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart type ; OR : Odd-Ratio versus placebo ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo ; Imputation NRI : Imputation Non Répondeur ; Modèle MMRM : Modèle Mixte en Mesures Répétées ; ANCOVA : modèle d'analyse de covariance

Autres résultats

➤ Résultats d'efficacité à la semaine 52

Au total, 250 patients (79,1 %) ont complété les 52 premières semaines d'étude, dont 78,1 % des patients (89 / 114) du groupe ixékizumab 80 mg Q4W et 84,8 % des patients (39 / 46) du groupe placebo/ixékizumab Q4W.

Les analyses exploratoires à 52 semaines ont suggéré une augmentation du taux de réponse ASAS40 pour les patients initialement randomisés dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W (34,2 %). Les analyses exploratoires à 52 semaines ont suggéré une augmentation du taux de réponse ASAS40 entre les semaines 16 (15,2 %) et 52 (37,0 %) pour les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et ayant été traité par ixékizumab 80 mg Q4W avec une dose initiale de 160 mg pendant la période d'extension en ouvert.

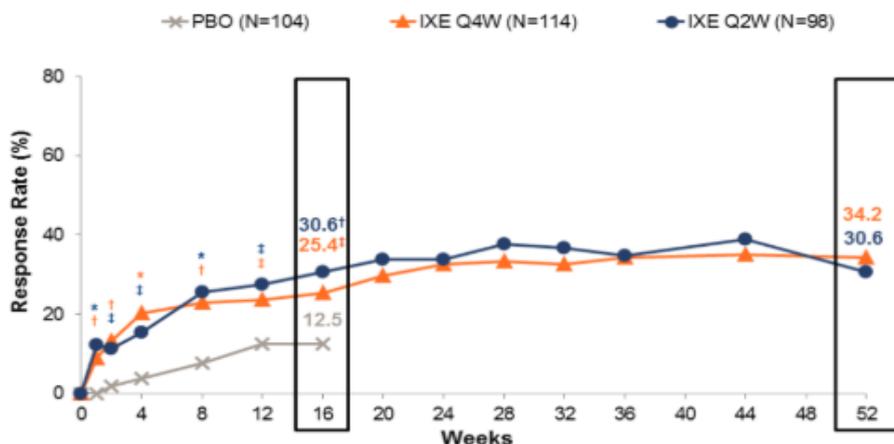


Figure 6. Résultats exploratoires d'efficacité sur le critère de jugement principal à la semaine 52 (étude COAST-W ; population ITT ; NRI)

➤ Dose initiale de traitement

Des analyses exploratoires ont suggéré une absence d'impact de la dose initiale reçue à la semaine 0 (160 mg versus 80 mg) sur l'efficacité de l'ixékizumab à 16 semaines évaluée par le taux de réponse ASAS40. Néanmoins, la dose initiale de 160 mg semblait associée à des résultats numériquement plus élevés avant l'analyse principale à S16, notamment sur les scores ASAS20 et ASAS40.

La figure ci-dessous présente l'évolution du pourcentage de patients répondeurs ASAS40 et ASAS20 de la randomisation à la semaine 16 selon la dose initiale à la semaine 0.

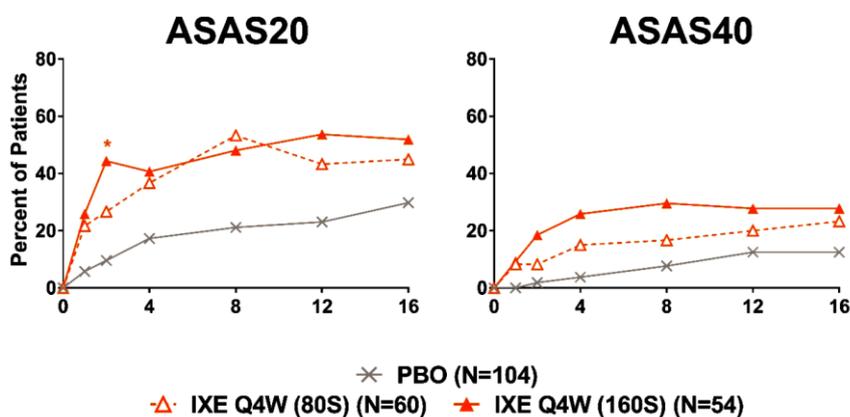


Figure 7. Evolution du pourcentage de patients répondeurs ASAS20 (à gauche) et ASAS40 (à droite) selon la dose initiale d'ixékizumab à la semaine 0 (étude COAST-W ; population en ITT, NRI ; date d'analyse : 19 juin 2018)

➤ Traitements concomitants

A titre descriptif, 277 patients (87,7 %) ont reçu au moins un traitement concomitant (parmi csDMARD, AINS, corticoïdes systémiques et opioïdes) au cours de la période de traitement en double aveugle. Il ne semblait pas y avoir de différence notable entre les groupes ixékizumab Q2W, Q4W et placebo (respectivement 82,7 %, 88,6 % et 91,3 % des patients). Plus précisément, pendant cette période, 28,5 % des patients de l'étude ont reçu au moins une fois des csDMARD, 13,9 % des corticoïdes systémiques et 77,5 % des AINS.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par TALTZ (ixékizumab) a été évaluée dans les études COAST-X, COAST-V et COAST-W parmi les critères de jugements secondaires hiérarchisés (score SF-36 PCS¹⁸ et ASAS Health Index²⁴).

7.2.1 Etude dans la spondyloarthrite axiale non radiographique

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé de qualité de vie de l'étude COAST-X

A la semaine 16, la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au groupe placebo était statistiquement significative, sur la variation du score SF-36 PCS utilisé comme critère secondaire prévue au protocole dans l'analyse hiérarchique.

Tableau 12. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (étude COAST-X ; population en ITT, MMRM ; date d'analyse : 1 avril 2019)

Critères de jugement secondaires	IXE 80 mg Q4W N = 96	Placebo N = 105
Variation du score SF36 PCS à la semaine 16		
MMC (ET)	8,06 (0,81)	5,21 (0,80)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	2,85 [0,61 ; 5,09] ; 0,013	

IXE 80 Q4W : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo.

7.2.2 Etudes dans la spondyloarthrite axiale radiographique

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés de qualité de vie de l'étude COAST-V

A la semaine 16, la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au groupe placebo était statistiquement significative, sur les variations des scores SF-36 PCS et ASAS Health Index utilisés comme critères secondaires prévues au protocole dans l'analyse hiérarchique.

Tableau 13. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (COAST-V ; population en ITT, MMRM ; date d'analyse : 31 janvier 2018)

Critères de jugement secondaires	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 87
Variation du score SF36 PCS à la semaine 16			
MMC (ET)	7,70 (0,78)	6,90 (0,73)	3,64 (0,75)
Δ [IC _{95%}]	4,05 [1,94 ; 6,16]	3,26 [1,20 ; 5,31]	
p vs placebo	< 0,001		
Variation du score ASAS-HI à la semaine 16			
MMC (ET)	-2,36 (0,31)	-2,30 (0,29)	-1,25 (0,30)
Δ [IC _{95%}]	-1,11 [-1,95 ; -0,27]	-1,05 [-1,87 ; -0,23]	
p vs placebo	0,010		

IXE 80 mg Q4W : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines ; ADA 40 mg Q2W : adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés de qualité de vie de l'étude COAST-W

A la semaine 16, la supériorité du groupe ixékizumab 80 mg Q4W par rapport au groupe placebo était statistiquement significative, sur les variations des scores SF-36 PCS et ASAS Health Index utilisés comme critères secondaires prévues au protocole dans l'analyse hiérarchique.

Tableau 14. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (étude COAST-W ; population en ITT, MMRM ; date d'analyse : 19 juin 2018)

Critères de jugement secondaires	IXE 80 mg Q4W N = 114	Placebo N = 104
Variation du score SF36 PCS à la semaine 16		
MMC (ET)	6,58 (0,78)	1,36 (0,81)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	5,21 [3,02 ; 7,41] ; < 0,001	
Variation du score ASAS-HI à la semaine 16		
MMC (ET)	-1,92 (0,32)	-0,89 (0,34)
Δ ixékizumab – placebo [IC _{95%}] ; p	-1,03 [-1,94 ; -0,13] ; 0,026	

IXE 80 Q4W : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines ; MMC : moyenne des moindres carrés ; ET : écart type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etudes COAST-X, COAST-V et COAST-W

► Population de tolérance

L'analyse de la tolérance a été réalisée pour les 3 études sur une période en double aveugle de 16 semaines versus placebo et sur une population de tolérance définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

Pour rappel, le schéma posologique de l'ixékizumab 80 mg Q2W n'a pas été validé par l'AMM. Les résultats de tolérance inhérents à ces groupes de patients ne sont par conséquent pas présentés. A noter que le schéma posologique de l'ixékizumab à 80 mg toutes les 4 semaines avec une dose initiale de 80 mg n'a pas été validé par l'AMM. Les résultats de tolérance inhérents à ce groupe étant conjugués à ceux du groupe traité avec le schéma posologique validé par l'AMM, aucune distinction des résultats n'a pu être réalisée pour la présente évaluation.

► Exposition au traitement

Au total, l'exposition au traitement après 16 semaines en double aveugle dans les 3 études, était de 88,3 patients-années pour l'ixékizumab 80 mg Q4W et de 89,9 pour le placebo.

► Evénements indésirables (EI)

Les événements indésirables les plus fréquents survenus pendant les 16 premières semaines d'étude en double aveugle des études sont présentés dans le tableau 15 ci-dessous.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI au cours des 16 premières semaines d'étude en double aveugle était supérieur dans les groupes ixékizumab 80 mg Q4W par rapport aux groupes placebo dans les 3 études. A noter que dans l'étude COAST-V, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI au cours des 16 premières semaines d'étude double aveugle était similaire entre le groupe ixékizumab 80 mg Q4W (45,7 %) et le groupe adalimumab 40 mg Q2W (48,9 %).

Parmi les EI qui ont été rapportés au cours des 16 premières semaines d'étude double aveugle, les infections respiratoires hautes, les rhinopharyngites et les réactions au point d'injection étaient les plus fréquents dans les groupes ixékizumab 80 mg Q4W.

Le nombre de patients ayant eu au moins un EI au cours des 16 premières semaines d'étude en double aveugle était cohérent entre les 3 études et entre les indications de SA et de SpAax-nr à l'exception des réactions au site d'injection qui était plus nombreuses dans l'étude COAST-X (10,4 %).

Le nombre de patients ayant eu au moins un EI au cours des 52 premières semaines des études était cohérent avec celui au cours des 16 premières semaines d'étude en double aveugle à l'exception des réactions au site d'injection qui était plus nombreuses sur les périodes de 52 semaines.

Tableau 15. Événements indésirables les plus fréquents durant les 16 premières semaines de traitement en double aveugle (étude COAST-X, COAST-V et COAST-W ; population de tolérance)

	COAST-X		COAST-V			COAST-W	
	IXE 80 mg Q4W N = 96	Placebo N = 104	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 86	IXE 80 mg Q4W N = 114	Placebo N = 104
Proportions de patients ayant eu, n (%)							
Au moins 1 EI	52 (54,2)	52 (50,0)	37 (45,7)	44 (48,9)	34 (39,5)	73 (64,0)	52 (50,0)
<i>Léger</i>	30 (31,3)	36 (34,6)	24 (29,6)	28 (31,1)	22 (25,6)	34 (29,8)	19 (18,3)
<i>Modéré</i>	22 (22,9)	12 (11,5)	13 (16,0)	14 (15,6)	11 (12,8)	36 (31,6)	24 (23,1)
<i>Sévère</i>	0	4 (3,8)	0	2 (2,2)	1 (1,2)	3 (2,6)	9 (8,7)
Les plus fréquents							
<i>Rhinopharyngite</i>	13 (13,5)	7 (6,7)	6 (7,4)	6 (6,7)	6 (7,0)	5 (4,4)	2 (1,9)
<i>Réaction au site d'injection</i>	10 (10,4)	4 (3,8)	0	3 (3,3)	2 (2,3)	3 (2,6)	1 (1,0)
<i>Erythème au site d'injection</i>	3 (3,1)	1 (1,0)	2 (2,5)	1 (1,1)	0	1 (0,9)	1 (1,0)
<i>Infection respiratoire haute</i>	3 (3,1)	2 (1,9)	7 (8,6)	2 (2,2)	4 (4,7)	9 (7,9)	3 (2,9)
<i>Céphalée</i>	4 (4,2)	2 (1,9)	0	3 (3,3)	0	3 (2,6)	1 (1,0)
<i>Diarrhée</i>	2 (2,1)	2 (1,9)	0	4 (4,4)	2 (2,3)	6 (5,3)	0
<i>Arthralgie</i>	1 (1,0)	0	2 (2,5)	0	0	7 (6,1)	4 (3,8)
<i>Hypertension</i>	4 (4,2)	3 (2,9)	1 (1,2)	0	1 (1,2)	1 (0,9)	4 (3,8)
<i>Pharyngite</i>	2 (2,1)	2 (1,9)	2 (2,5)	2 (2,2)	2 (2,3)	2 (1,8)	0
Au moins 1 EIG	0	1 (1,0)	1 (1,2)	3 (3,3)	0	4 (3,5)	5 (4,8)
<i>Douleur liée à une fracture</i>	0	0	0	0	0	1 (0,9)	0
<i>Infection urinaire</i>	0	0	1 (1,2)	0	0	0	0
<i>Maladie de Crohn</i>	0	0	0	0	0	1 (0,9)	1 (1,0)
<i>Péritonite</i>	0	0	0	0	0	1 (0,9)	0
<i>Pharyngite</i>	0	0	0	0	0	1 (0,9)	0
<i>Choc anaphylactique</i>	0	1 (1,0)	0	0	0	0	0
<i>Arthrite</i>	0	0	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>Fracture du fémur</i>	0	0	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>Hernie inguinale</i>	0	0	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>Vascularite</i>	0	0	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>Appendicite</i>	0	0	0	1 (1,1)	0	0	0
<i>Fracture de cheville</i>	0	0	0	1 (1,1)	0	0	0
<i>Torsion annexielle</i>	0	0	0	1 (1,1)	0	0	0
Au moins 1 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	2 (1,9)	0	1 (1,1)	0	10 (8,8)	2 (1,9)

IXE 80 mg Q4W : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines ; ADA 40 mg Q2W : adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines

► Événements indésirables graves (EIG)

Le nombre de patients ayant eu au moins un EIG pendant la période de traitement en double aveugle de 16 semaines a été similaire entre les groupes ixékizumab 80 mg Q4W et placebo dans les 3 études. Au cours de cette période, 5 patients parmi les groupes ixékizumab 80 mg Q4W des 3 études ont eu au moins un EIG : 1 patient de l'étude COAST-V a présenté une infection urinaire et 4 patients de l'étude COAST-W ont présenté une pharyngite, une péritonite, une « probable » maladie de Crohn et une douleur liée à une fracture.

► Arrêts et interruptions de traitements

Dans les études COAST-X et COAST-V, aucun patient des groupes ixékizumab 80 mg Q4W n'a présenté d'EI ayant mené à un arrêt de traitement.

Parallèlement, dans l'étude COAST-W, le pourcentage de patient ayant eu au moins un EI ayant mené à un arrêt de traitement était plus élevé dans le groupe ixékizumab 80 mg Q4W (8,8 %) par rapport au groupe placebo (1,9 %). Les EI ayant mené à l'arrêt de traitement des 10 patients du groupe ixékizumab 80 mg Q4W étaient : une leucémie aiguë promyélocytaire, deux « probables » maladies de Crohn, une douleur au site d'injection, une diverticulite, une péritonite, une « probable » rectocolite hémorragique, une splénomégalie, une anémie, une vascularite et une arthrite.

A 52 semaines, 52 patients (5,6 %) de l'ensemble de la population de tolérance des 3 études ont présenté un EI ayant mené à l'arrêt du traitement. Ces EI étaient majoritairement des infections, des troubles gastro-intestinaux, des altérations de l'état général et des réactions au point d'injection.

► **Décès**

Aucun décès n'a été observé au cours des 3 études dans les groupes ixékizumab 80 mg Q4W et placebo.

► **Événements d'intérêt particulier**

➤ **Infections**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, 77 patients (26,5 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W ont présenté au moins une fois un EI infectieux. La majorité des infections était de sévérité légère ou modérée et le pourcentage d'EI infectieux était supérieur dans les groupes ixékizumab 80 mg Q4W par rapport aux groupes placebo dans les 3 études.

3 de ces EI infectieux ont été considérés comme grave : une infection urinaire dans l'étude COAST-V, une péritonite et une pharyngite dans l'étude COAST-W. Dans l'étude COAST-W, 2 EI infectieux ont mené à un arrêt du traitement : une diverticulite et une péritonite.

➤ **Cytopénies**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, 2 patients (0,7 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W ont présenté une neutropénie et l'un d'eux a présenté aussi une leucopénie. Ces EI n'ont pas été considérés comme grave et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement.

➤ **Hypersensibilité**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, 7 patients (2,4 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W ont présenté une hypersensibilité ou une réaction allergique et aucun d'eux n'était de nature anaphylactique, considérés comme grave ou n'ayant entraîné d'arrêt du traitement.

➤ **Réaction au site d'injection**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, 58 réactions au site d'injection (réaction, érythème ou douleur au site d'injection) ont été rapporté concernant 27 patients (9,1 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W. Aucun de ces EI n'a été considéré comme grave mais une douleur au site d'injection a mené l'un de ces patients à l'arrêt du traitement.

➤ **Événements cérébro et cardiovasculaires**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, un patient (0,3 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W a présenté une aphasie qui a été considéré comme un accident ischémique transitoire non grave n'ayant pas à mener à l'arrêt du traitement.

➤ **Cancers**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, un patient (0,3 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W a présenté une leucémie aiguë promyélocytaire considérée comme EI grave et a mené à l'arrêt du traitement.

➤ **Événements hépatiques**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, 8 patients (2,7 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W ont présenté des EI hépatiques. Il s'agissait majoritairement d'une augmentation des transaminases et aucun de ces EI n'a été considéré comme grave. Un patient a dû arrêter le traitement en raison d'une augmentation des ALAT supérieur à 5 fois la limite normale.

➤ **Dépression / suicide**

Aucun patient des groupes ixékizumab 80 mg Q4W n'a présenté de signes de dépression ou d'idée suicidaire sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études.

➤ **Maladie inflammatoire de l'intestin**

Sur les 16 semaines de traitement en double aveugle dans les 3 études, 3 patients (1,0 %) des groupes ixékizumab 80 mg Q4W ont présenté des EI à type de maladie inflammatoire de l'intestin les conduisant à arrêter le traitement et l'un d'eux a présenté une « probable » maladie de Crohn considérée comme EI grave.

➤ **Maladie pulmonaire interstitielle**

Aucun patient dans les 3 études n'a présenté de signes de maladie pulmonaire interstitielle.

▶ **Immunogénicité**

Les anticorps anti-ixékizumab et les anticorps neutralisants et leur impact potentiel ont été analysés dans les études COAST-X, COAST-W et COAST-V.

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et traités par ixékizumab 80 mg Q4W : aux semaines 16 et 52, respectivement 5,2% (10 patients) et 11,9 % (23 patients) avaient développé des anticorps anti-ixékizumab, qu'elle que soit la dose de charge et 1,5% (3 patients) ont développé des anticorps neutralisants.

Chez les patients atteints d'une spondyloarthrite non radiographique traités par ixékizumab 80 mg Q4W, aux semaines 16 et 52, respectivement 6,1% (12 patients) et 8,9 % (5/56 patients) avaient développé des anticorps anti-ixékizumab. Aucun patient n'a développé des anticorps neutralisants. Le taux de réponse ASAS40 à la semaine 52 a été similaire chez les patients avec et sans anticorps anti-ixékizumab. Trois patients avec des anticorps neutralisants n'ont pas eu de réponse ASAS40. La proportion de patients avec des anticorps anti-ixékizumab ayant présenté un événement d'hypersensibilité a été plus faible que celle des patients sans anticorps. Concernant les réactions au site d'injection, les événements rapportés chez les patients avec des anticorps anti-ixékizumab sont survenus lorsque les anticorps n'étaient pas encore présents.

Ces résultats n'ont pas mis en évidence de relation causale entre la présence d'anticorps anti-ixékizumab et la survenue de réactions d'hypersensibilité ou de réactions au site d'injections. L'absence d'association temporelle et de mise en évidence de relations entre le titre d'anticorps et l'apparition de ces réactions suggère que ces EI n'étaient pas médiés par les anticorps anti-ixékizumab. Ces données sont cohérentes avec le profil de sécurité connu de l'ixékizumab.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

TALTZ (ixékizumab) fait l'objet d'un PGR (version 6.3 du 22 janvier 2020) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	- infections graves
Risques importants potentiels	- maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) - événements majeurs cérébro/cardiovasculaires - cancers
Informations manquantes	- sécurité à long terme (événements avec une faible fréquence / ou long délai de survenue) - utilisation chez les enfants - utilisation chez la femme enceinte et allaitante - utilisation chez les patients > 75 ans - utilisation chez les patients présentant une infection active - réponse immune aux vaccins vivants

7.3.3 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite).

Liste tabulée des effets indésirables

[...]

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques et issus des notifications post-commercialisation

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
	Fréquent	Infection fongique à dermatophytes, Herpès simplex (mucocutané)
	Peu fréquent	Grippe, Rhinite, Candidose buccale, Conjonctivite, Cellulite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie, Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Angioedème
	Rare	Anaphylaxie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Douleur oro-pharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticairé, Rash, Eczéma
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection ^a

^a Voir la rubrique *Description d'effets indésirables sélectionnés*.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection les plus fréquemment observées étaient érythème et douleur. Pour la majorité, ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas donné lieu à l'arrêt de TALTZ.

Dans les études sur le psoriasis en plaques, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets ayant un poids corporel < 60 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 60 kg (25 % *versus* 14 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets avec un poids corporel < 100 kg comparés aux sujets ayant un poids corporel ≥ 100 kg (24 % *versus* 13 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). Dans les études sur la spondyloarthrite axiale, les fréquences des réactions au site d'injection ont été similaires chez les sujets ayant un poids corporel < 100 kg comparés au groupe ayant un poids corporel ≥ 100 kg (14 % *versus* 9 % pour les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem.). L'augmentation de la fréquence des réactions au site d'injection dans les groupes combinés 1x/2 sem. et 1x/4 sem. par rapport au groupe placebo n'a pas conduit à une augmentation des arrêts de traitements dans les études sur le psoriasis en plaques, sur le rhumatisme psoriasique ou sur la spondyloarthrite axiale.

Infections

Pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis en plaques, des infections ont été rapportées chez 27,2 % des patients traités par TALTZ pendant une durée maximale de 12 semaines, contre 22,9 % des patients traités par placebo.

La majorité des infections était non grave et d'intensité légère à modérée, la plupart n'ont pas nécessité un arrêt de traitement. Des infections graves sont survenues chez 13 patients (0,6 %) traités par TALTZ et chez 3 patients (0,4 %) traités par le placebo (voir rubrique 4.4). Sur la durée

totale du traitement, les infections ont été rapportées chez 52,8 % des patients traités par TALTZ (46,9 pour 100 patients-années). Les infections graves ont été rapportées chez 1,6 % des patients traités par TALTZ (1,5 pour 100 patients-années).

Les taux d'infection observés dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la spondyloarthrite axiale étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis en plaques, à l'exception des effets indésirables grippe et conjonctivite, qui étaient fréquents chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Évaluation biologique de la neutropénie et thrombopénie

Dans les études sur le psoriasis en plaques, 9 % des patients traités par TALTZ ont développé une neutropénie. Dans la plupart des cas, le taux de polynucléaires neutrophiles dans le sang a été $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. De tels niveaux de neutropénie peuvent persister, fluctuer ou être transitoires. 0,1 % des patients ayant reçu TALTZ ont eu un taux de neutrophiles $< 1\ 000$ cellules/mm³. En général, la neutropénie n'a pas nécessité l'arrêt de TALTZ.

3 % des patients exposés à TALTZ ont eu une variation par rapport à une valeur initiale normale de plaquettes comprise entre $< 150\ 000$ plaquettes/mm³ et $\geq 75\ 000$ cellules/mm³. La thrombopénie peut persister, fluctuer ou être transitoire.

La fréquence des neutropénies et des thrombopénies dans les études cliniques sur le rhumatisme psoriasique et sur la spondyloarthrite axiale est similaire à celle observée dans les études sur le psoriasis en plaques.

Immunogénicité

Environ 9 à 17 % des patients atteints de psoriasis en plaques traités par TALTZ à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas, les titres étaient faibles et n'ont pas été associés à une diminution de la réponse clinique jusqu'à 60 semaines de traitement. Cependant, environ 1 % des patients traités par TALTZ ont présenté des anticorps neutralisants associés à de faibles concentrations du médicament et à une baisse de la réponse clinique.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, environ 11 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 8 % ont présenté des anticorps neutralisants. Aucun lien apparent entre la présence d'anticorps neutralisants et l'impact sur la concentration du médicament ou sur son efficacité n'a été observé.

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique traités par Taltz à la posologie recommandée jusqu'à 16 semaines, 5,2 % ont développé des anticorps anti-médicament. Dans la majorité des cas les titres étaient faibles et environ 1,5 % (3 patients) ont présenté des anticorps neutralisants. Chez ces 3 patients, les échantillons positifs pour les anticorps neutralisants contenaient de faibles concentrations d'ixékizumab et aucun de ces patients n'a atteint une réponse ASAS40. Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique traités par TALTZ à la posologie recommandée jusqu'à 52 semaines, 8,9 % ont développé des anticorps anti-médicament, dont les titres étaient faibles dans tous les cas ; aucun patient n'a présenté d'anticorps neutralisants ; et aucune association apparente n'a été observée entre la présence d'anticorps anti-médicament et la concentration, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du médicament.

Dans toutes les indications, un lien entre l'immunogénicité et les événements indésirables apparus sous traitement n'a pas clairement été établi. »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TALTZ (ixékizumab) dans ses deux extensions d'indications dans la spondyloarthrite axiale non radiographique et dans la spondyloarthrite ankylosante repose sur les résultats de 3 études de phase III, randomisées, contrôlées versus placebo :

- L'étude COAST-X réalisée en double aveugle pendant 52 semaines chez 303 patients adultes ayant une **spondyloarthrite axiale non radiographique** active en échec ou intolérants aux AINS et naïfs de traitement biologique,
- Les études COAST-V et COAST-W réalisées en double aveugle pendant 16 semaines chez 341 et 316 patients adultes atteints de **spondylarthrite ankylosante** active en échec ou intolérants aux AINS. A noter que les patients de l'étude COAST-W étaient également en échec ou intolérants à au moins un traitement biologique (anti-TNF).

Ces 3 études comprenaient un groupe de traitement par ixékizumab 80 mg Q4W conformément à la posologie validée par l'AMM et un groupe de traitement par ixékizumab 80 mg Q2W (posologie non validée par l'AMM) dont les résultats n'ont pas été pris en compte. De plus, les patients des groupes ixékizumab ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir une dose initiale d'ixékizumab de 160 ou 80 mg à la semaine 0. Seule la dose initiale de 160 mg a été validée par l'AMM. Néanmoins, les résultats d'efficacité et de tolérance inhérents à ces deux groupes de dose initiales étant conjugués, aucune distinction des résultats n'a pu être réalisée pour le présent avis.

A noter enfin que l'étude COAST-V comprenait également un groupe comparateur par adalimumab, cependant aucune comparaison à l'ixékizumab n'était prévue au protocole.

► Efficacité

Dans les 3 études COAST-X, V et W, la proportion de patients répondeurs ASAS 40 à la semaine 16 (critère de jugement principal) a été supérieure dans les groupes ixékizumab 80 mg Q4W par rapport aux groupes placebo (35,4 % vs 19,0 % ; 48,1 % vs 18,4 % ; 25,4 % vs 12,5 %) soit des différences respectives de 16,4 %, 29,7 % et 12,9 % statistiquement significatives au risque d'erreur alpha 0,05 ($p = 0,009$; $< 0,001$; $0,017$).

La supériorité des groupes ixékizumab 80 mg Q4W par rapport aux groupes placebo a aussi été démontrée de façon statistiquement significative sur les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés. Ceux-ci comprenaient :

- les proportions de patients répondeurs ASAS20, BASDAI 50 à la semaine 16,
- les variations des scores ASDAS, BASDAI, BASFI, IRM SPARCC à la semaine 16 par rapport à l'inclusion,
- la proportion de patients atteignant l'ASDAS faible activité ou maladie inactive à 16 semaines.

La qualité de vie faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les 3 études. La supériorité de l'ixékizumab par rapport au placebo a été démontrée sur les scores SF36-PCS et ASAS Health Index sans toutefois d'hypothèses et d'objectifs prédéfinis au protocole sur les différences minimales cliniquement pertinentes attendues.

► Tolérance

Les données de tolérance des études COAST-X et COAST-V ont rapporté pendant les 16 premières semaines, des pourcentages similaires entre les groupes ixékizumab 80 mg Q4W et placebo d'événements indésirables (respectivement 54,2 % vs 50 % et 45,7 % vs 39,5 %), d'EIG (0 % vs 1,0 % et 1,2 % vs 0 %), et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (0 % vs 1,9 % et 0 % vs 0 %). A noter que les résultats de tolérance de l'étude COAST-W font état d'une fréquence plus élevée d'EI par rapport au placebo (64 % vs 50 %) et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (8,8 % vs 1,9 %).

Le nombre de patients ayant eu au moins un EI au cours des 52 premières semaines des études était cohérent avec celui au cours des 16 premières semaines d'étude en double aveugle à l'exception des réactions au site d'injection qui étaient plus nombreuses sur les périodes de 52 semaines. Parmi les EI les plus fréquents, il a été principalement noté chez les patients traités par ixékizumab 80 mg Q4W, des infections (rhinopharyngite, infection respiratoire haute) et des réactions au site d'injection.

Parmi les EIG et les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans les études, aucun n'est apparu plus d'une fois au cours de l'étude.

Enfin, aucun patient n'a eu un EI ayant entraîné le décès, environ 10 % des patients avaient développé des anticorps anti-ixékizumab et 3 patients des anticorps neutralisants à la semaine 52. Ces anticorps ne semblaient pas avoir d'impact sur l'efficacité du traitement et aucune relation causale n'a été mise en évidence sur la survenue de réaction d'hypersensibilité et au site d'injection. Le profil de tolérance de l'ixékizumab dans la spondyloarthrite axiale est concordant avec celui observé dans le psoriasis en plaque et le rhumatisme psoriasique sans nouveau signal de tolérance.

► Discussion

La supériorité de l'ixékizumab a été démontrée uniquement versus placebo dans 3 études cliniques en termes de proportion de patients répondeurs ASAS40 à 16 semaines ainsi que sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, évaluant l'activité de la maladie et les aspects cliniques et fonctionnels :

- chez des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique ayant répondu de manière inadéquate aux AINS et naïfs de traitement biologique (anti-TNF) dans l'étude COAST-X, avec une quantité d'effet jugée modeste,
- chez des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale radiographique ayant répondu de manière inadéquate ou intolérant aux AINS et naïfs de traitement biologique (anti-TNF) dans l'étude COAST-V,
- chez des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale radiographique ayant répondu de manière inadéquate ou intolérant aux AINS et à au moins un traitement biologique (anti-TNF) dans l'étude COAST-W.

Pour autant, la portée de ces résultats est limitée par :

- l'absence de données comparatives versus des comparateurs actifs cliniquement pertinents (anti-TNF), alors que cette comparaison était réalisable,
- le caractère exploratoire des résultats d'efficacité à 52 semaines et donc des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement après 16 semaines,
- l'absence de résultats spécifiques à la dose initiale de 160 mg d'ixékizumab à la semaine 0 puis de 80 mg toutes les 4 semaines, la seule ayant été validée par l'AMM et du caractère exploratoire des analyses ayant permis le choix de cette dose,
- des incertitudes sur la durée optimale du traitement en raison du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance ainsi que les données de tolérance marquées principalement par des infections et des réactions au site d'injection.

Enfin la commission de la Transparence souligne l'absence de données concernant les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active en échec ou intolérant à au moins un traitement biologique.

L'impact supplémentaire de TALTZ (sécukinumab) sur la morbidité ou sur la qualité de vie des patients atteints de spondyloarthrite axiale en échec des AINS n'est à ce jour pas démontré. Néanmoins, la Commission considère que TALTZ (sécukinumab) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication évaluée

Etude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Spondyloarthrite axiale		
Etude RHYB	<p>Etude de suivi à long terme, d'une durée pouvant aller jusqu'à 2 ans, à laquelle étaient éligibles les patients atteints de spondyloarthrite axiale ayant terminé les études COAST-X, COAST-V, COAST-W.</p> <p>Après une première période de 24 semaines en ouvert, l'étude comporte une période de retrait randomisée de 40 semaines (les patients en rémission prolongée sous ixékizumab étaient randomisés pour recevoir de l'ixékizumab ou du placebo), menée en double aveugle, contrôlée versus placebo, suivie d'une période d'extension à long terme de 40 semaines. Une période de suivi post-traitement de 12 à 24 semaines est prévue en cas de sortie prématurée d'étude et après la dernière visite.</p> <p>L'objectif principal est d'évaluer, chez les patients ayant atteint un état de rémission prolongée, si le traitement par l'ixékizumab (groupe combiné des patients recevant 80mg toutes les deux semaines (Q2W) ou 80mg toutes les quatre semaines (Q4W)) est supérieur au placebo sur le maintien de l'état de rémission au cours de la période de retrait randomisé (mesuré par le score ASDAS).</p>	Q3 2021

Informations communiquées par le laboratoire

7.5.2 Dans d'autres indications

Etude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Psoriasis en plaques		
Etude RHCD	<p>Etude de phase III, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo dont l'objectif est d'évaluer à 12 semaines sur le critère de réponse PASI75 l'efficacité de l'ixékizumab administré toutes les 4 semaines chez des enfants âgés de 6 à 18 ans avec un psoriasis en plaques modéré à sévère.</p>	Q3 2021
Rhumatisme psoriasique		
Etude RHCG	<p>Etude de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisée avec un bras de référence active d'adalimumab dont l'objectif principal est d'évaluer à la semaine 16 sur le critère de réponse ACR30 pédiatrique l'efficacité de l'ixékizumab administré toutes les 4 semaines chez des enfants âgés de 2 à 18 ans atteints des sous-types d'arthrite juvénile idiopatique suivants : arthrite juvénile avec enthésite (type spondyloarthrite) et rhumatisme psoriasique juvénile</p>	Q2 2023

Informations communiquées par le laboratoire

Les études mises en place dans le cadre du PGR sont présentés dans le PGR 6.3 p75.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018⁵.

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD)⁶ (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée⁵.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD)⁷ doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS⁸. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 5 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab³) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans les SpAax actives en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR⁵, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation du sécukinumab ou de l'ixékizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations⁹.

Place de TALTZ (ixékizumab) dans la stratégie thérapeutique :

La place de TALTZ (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^{ème} intention après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers en 1^{ère} intention,
- et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF.

La Commission souligne que TALTZ (ixékizumab) dispose de données robustes spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec aux anti-TNF (étude COAST-W), contrairement à COSENTYX (sécukinumab).

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre TALTZ (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab).

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Spondyloarthrite axiale non radiographique

- ▶ La spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de fond à visée symptomatique.
- ▶ Compte tenu d'une quantité d'effet versus placebo jugée modeste, le rapport efficacité/effets indésirables de TALTZ (ixékizumab) est modeste.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques représentées notamment par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept et golimumab).
- ▶ Dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, TALTZ (ixékizumab) est un traitement de 2^{ème} intention à utiliser après échec des anti-TNF (cf. paragraphe 09 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact de la spondyloarthrite axiale non radiographique active sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients, notamment chez les patients en échec aux AINS,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF,
- de la démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport au placebo en termes d'activité de la maladie, de capacités fonctionnelles et de qualité de vie, dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle menée chez 303 patients adultes naïfs de traitement biologique atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS mais avec une quantité d'effet modeste,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée comparative par rapport aux anti-TNF,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,

TALTZ (ixékizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TALTZ (ixékizumab) est modéré dans le traitement des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de façon inadéquate aux AINS.

9.1.2 Spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique)

- ▶ La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de fond à visée symptomatique
- ▶ Sur la base des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de TALTZ (ixékizumab) est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentées notamment par les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) et un autre anti-IL 17, COSENTYX (sécukinumab).

► Dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, TALTZ (ixékizumab) est un traitement de 2^{ème} intention à utiliser après échec des anti-TNF et préférentiellement à COSENTYX (sécukinumab) (cf. paragraphe 09 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact de la spondylarthrite ankylosante active sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients, notamment chez les patients en échec aux AINS,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF et COSENTYX (sécukinumab),
- de la démonstration de la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo en termes d'activité de la maladie, de capacités fonctionnelles et de qualité de vie, dans deux études contrôlées, randomisées en double aveugle menée chez 341 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante actifs de traitement biologique ayant répondu de manière inadéquate aux AINS et chez 316 patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS et à au moins 1 anti-TNF,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée comparative par rapport comparateurs cliniquement pertinents représentés par les anti-TNF,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,

TALTZ (ixékizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TALTZ (ixékizumab) est important dans le traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS

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 les 2 nouvelles indications (spondyloarthrite axiale non radiographique active et spondylarthrite ankylosante active) et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposés : 65 % (spondylarthrite ankylosante), 30% (spondyloarthrite axiale non radiographique).**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du bénéfice clinique démontré versus placebo dans les études COAST-X, COAST-V et COAST-W en termes de taux de répondeurs ASAS40 (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie,

mais,

- de l'ampleur modeste de ce bénéfice chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et
- de l'absence de comparaison aux anti-TNF dans les 2 indications alors que celle-ci était réalisable,

la commission de la Transparence considère que TALTZ (ixékizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF, chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires

non stéroïdiens (AINS) ainsi que chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS, au même titre que COSENTYX (sécukinumab).

09.3 Population cible

La population cible de TALTZ (ixékizumab) est définie par les patients atteints :

- de spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) active avec des signes objectifs d'inflammation (à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.
- de spondylarthrite ankylosante (SA) active chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.

Les données épidémiologiques disponibles en France concernent principalement la spondylarthrite ankylosante compte-tenu de l'utilisation récente des critères de classification de la SpA.

Une approche de la population cible de TALTZ (ixékizumab) peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001²⁸. En effet, cette étude a estimé la prévalence des spondyloarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3% (IC_{95%} [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1^{er} janvier 2020 estimée à 52 641 954 selon l'INSEE, environ 157 926 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19% (IC_{95%} [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1^{er} janvier 2020, 100 020 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondyloarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondyloarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de SpA (SA et SpA-nr) à 57 906 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit²⁹ (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondyloarthrites axiales, environ 60 % seraient des SpA-nr et 40 % des SA. Les populations de patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante peuvent donc être estimées respectivement à 34 744 et 23 163.

Selon les experts (avis de la commission de la Transparence HUMIRA du 20 Février 2013, CIMZIA du 9 Juillet 2014, ENBREL du 17 juin 2015 et SIMPONI du 22 Juin 2016), environ 15 % des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels tant dans la SpA-nr que dans la SA, soit environ 5 212 patients atteints de SpA-nr et 3 475 patients atteints de SA.

Par ailleurs, environ 80 % des patients atteints de SpA-nr active malgré un traitement par AINS auraient des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou CRP élevée (avis de la commission de la Transparence SIMPONI du 22 juin 2016).

Estimation

Sur la base de ces données, la population cible de TALTZ (ixékizumab) peut donc être estimée à 7 645 patients dont 4 170 atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation ayant répondu de manière inadéquate aux AINS et 3 475 atteints de spondylarthrite ankylosante active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.

²⁸ Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

²⁹ Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68:777-783.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que ces spécialités ont le statut de médicament d'exception.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- qu'il est conseillé de réaliser la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'ixékizumab sous-cutané comme avec les autres traitements de fond biologiques,
- et qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui : Association France Spondyloarthrites
Présentations concernées	<u>TALTZ 80 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 607 5 9) <u>TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 300 607 9 7)
Demandeur	LILLY FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	25/04/2016 (AMM initiale, procédure centralisée) : psoriasis en plaques 18/01/2018 (Extension d'indication) : rhumatisme psoriasique 02/06/2020 (Extension d'indication) : spondyloarthrite axiale Plan de gestion des Risques (PGR) européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie. Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques.
Code ATC	L04AC13