

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 7 JUILLET 2021

#### *risankizumab*

#### SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie

#### Réévaluation

##### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères, définies par :

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres formes de psoriasis en plaques de l'adulte.

La Commission réévaluera le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie des anti-interleukines dont SKYRIZI (risankizumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

##### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à COSENTYX (sécukinumab).

##### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements systémiques biologiques sont recommandés : anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol), anti-interleukines anti-IL12 et 23 (ustekinumab), anti-IL17 (sécukinumab, ixekizumab), anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) et anti-IL23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab). Selon les recommandations de la Société française de dermatologie (2019), l'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ ) et l'ustekinumab (anti-IL12 et 23) sont les traitements systémiques biologiques de première intention. La place de l'aprémilast (inhibiteur de phosphodiesterase 4) reste mal définie avec des résultats très inférieurs à ceux des traitements biologiques.

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

Jusqu'à ses avis récents de mai 2021, la Commission recommandait que les médicaments biologiques soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

Néanmoins, compte tenu :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :

- chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :

- o ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,

- o des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,

- o en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,

- sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,

- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

la Commission considère désormais qu'ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab), sont des traitements systémiques de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).

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

En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

### **Place du médicament**

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont SKYRIZI 75 mg (risankizumab, anti-IL23), cette spécialité reste un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

### **► Recommandations particulières**

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande du laboratoire
Indication concernée	SKYRIZI 75 mg est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>IMPORTANT</b> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères définies par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>INSUFFISANT</b> dans les autres formes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</li> </ul>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) à la semaine 52 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 (2<sup>ème</sup> co-critère de jugement principal avec gestion de l'inflation du risque <math>\alpha</math> liée à la multiplicité des tests) avec une quantité d'effet particulièrement importante et cliniquement pertinente (différence absolue de 30 % de répondeurs) dans l'étude IMMerge de phase III ;</li> <li>- de la démonstration, dans cette même étude, de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 52 (réponses PASI 75, PASI 100 et sPGA = 0 ou 1) avec également une différence importante entre les traitements ;</li> <li>- de la supériorité initialement démontrée du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes pourcentage de disparition complète ou presque complète des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) ainsi que du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52 ;</li> <li>- d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines ;</li> </ul> <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de démonstration d'une supériorité versus secukinumab à la semaine 16 dans l'étude IMMerge (seule la non-infériorité a été démontrée en termes de réponse PASI 90 qui était le 1<sup>er</sup> co-critère de jugement principal) ;</li> <li>- l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de qualité de vie (l'impact sur la qualité de vie a été démontré uniquement versus placebo uniquement à la semaine 16) ;</li> <li>- la réalisation de l'étude IMMerge en simple aveugle (évaluateur masqué) ;</li> <li>- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines) et de qualité de vie au-delà de 16 semaines ;</li> </ul> <p>SKYRIZI 75 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie, apporte une <b>amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX (sécukinumab)</b>, chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
ISP	SKYRIZI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, dont SKYRIZI 75 mg (risankizumab, anti-IL23/p19), cette spécialité reste un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> </ul>

	- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
<b>Population cible</b>	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la population cible de SKYRIZI (risankizumab) précédemment estimée par la Commission de la Transparence (avis du 23 octobre 2019).
<b>Recommandations de la Commission</b>	<p>► <b>Conditionnement</b> Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.</p> <p>► <b>Demande particulière inhérente à la prise en charge</b> La Commission recommande le maintien du statut de Médicament d'exception.</p> <p>► <b>Recommandation d'utilisation</b> Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>► <b>Portée de l'avis</b> Les conclusions du présent avis s'appliquent à SKYRIZI 150 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli (évalué par la Commission le 2 juin 2021 pour une demande d'inscription).</p> <p>► <b>Autre recommandation</b> Dans un objectif continu d'amélioration des pratiques et d'optimisation de la stratégie thérapeutique dans le psoriasis, la Commission encourage la génération de données en vie réelle pour le suivi de toutes les biothérapies, y compris SKYRIZI (risankizumab), utilisées dans cette maladie via la cohorte française PSOBIOTEQ.</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle de tolérance à long terme menée dans le cadre du Plan de gestion des risques (rapports intermédiaires et rapport final en 2034).</p>

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation, à la demande du laboratoire, de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de la spécialité SKYRIZI 75 mg (risankizumab) dans l'indication remboursable définie par la Commission lors de son évaluation de 2019 qui était commune à tous les médicaments biologiques à savoir :

**le traitement, chez l'adulte, du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**

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

L'indication de l'AMM est plus large : traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Lors de l'examen initial (avis du 23 octobre 2019), la Commission avait conclu que SKYRIZI 75 mg (risankizumab) n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique (ISP) et que son service médical rendu (SMR) était important uniquement dans le périmètre restreint défini (cf. plus haut) et que dans les autres formes, le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Par ailleurs, la Commission avait considéré que SKYRIZI 75 mg (risankizumab) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX (sécukinumab) compte tenu des éléments suivants :

- la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes de pourcentage de disparitions complètes ou presque complètes des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) et du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52,
- **la démonstration de la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) sur le pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16,**
- un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines,
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines).

La non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab a été démontrée dans l'étude IMMerge (M16-766), en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 après 16 semaines de traitement (phase d'induction), l'un des deux co-critères de jugement de l'étude.

Le 2<sup>ème</sup> co-critère de jugement était l'évaluation de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de réponse PASI 90 à la semaine 52, dont les résultats n'étaient pas encore disponibles au moment de l'examen initial de SKYRIZI (risankizumab). Dans ses conclusions, la Commission avait souhaité être destinataire des résultats définitifs de l'étude IMMerge alors en cours.

La demande de réévaluation du laboratoire repose, principalement, sur les résultats relatifs au 2<sup>ème</sup> co-critère de jugement de cette étude.

Pour rappel, le risankizumab est un anti-IL 23, il s'administre en injection sous-cutanée toutes les 12 semaines après la phase d'induction.

Il convient de préciser que récemment (mai 2021) sur la base de l'étude post-inscription PSOBIOTEQ, la Commission a aligné le périmètre de remboursement sur l'indication de l'AMM des anti-TNF (sauf REMSIMA 120 mg SC dont la réévaluation est à venir) et de STELARA (ustekinumab), un anti IL-12/23. En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

## 02 INDICATIONS

---

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

## 03 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée est de 150 mg (soit deux injections de 75 mg) **administrée en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines.**

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

### Oubli de dose

Si l'administration d'une dose a été oubliée, la dose doit être administrée dès que possible. L'administration doit ensuite reprendre selon le schéma habituel prévu.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées (65 ans et plus)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées.

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique de Skyrizi®. Ces affections ne sont généralement pas susceptibles d'avoir un impact significatif sur le profil pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, aucune adaptation de la dose n'est jugée nécessaire.

#### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité de Skyrizi® chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Il n'est pas justifié d'utiliser Skyrizi® chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication du psoriasis en plaques modéré à sévère.

#### *Patients en surpoids*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 3,5 % de la population générale en France **Erreur ! Signet non défini..**

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

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

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, acitrétine (rétinoïde), méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, et pour les formes les plus sévères, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

La place de l'aprémilast reste mal définie en l'absence de comparaison directe aux autres médicaments biologiques mais il montre des résultats très inférieurs à ceux de ces médicaments.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique.

**Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés compte tenu des phénomènes d'échappement, de contre-indications et d'intolérance. SKYRIZI (risankizumab), anti-IL 23, participe actuellement à la couverture du besoin médical identifié.**

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de SKYRIZI (risankizumab) dans l'indication de l'AMM ou l'indication actuellement remboursable, objet de la présente réévaluation, sont les thérapeutiques utilisées au même stade de la stratégie listées ci-après.

### 05.1 Médicaments

Parmi les comparateurs médicamenteux, on peut distinguer :

- un anti-TNF $\alpha$  administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
- quatre anti-TNF $\alpha$  administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), etanercept (ENBREL et ses biosimilaires), infliximab (REMSIMA 120 mg) et certolizumab pegol (CIMZIA),
- un anti IL-12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
- deux anti-IL-17 administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et sécukinumab (COSENTYX),
- un anti-récepteur de l'IL-17 administré en SC : brodalumab (KYNTHEUM),
- deux anti-IL-23 administrés en SC : guselkumab (TREMFA), et tildrakizumab (ILUMETRI),
- un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

Le tableau 1 rappelle l'ensemble des médicaments utilisés dans cette indication et les conclusions de la Commission en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

Il convient de préciser que récemment sur la base de l'étude post-inscription PSOBIOTEQ, la Commission a aligné le périmètre de remboursement sur l'indication de l'AMM des anti-TNF $\alpha$  (sauf REMSIMA 120 mg SC dont la réévaluation est à venir) et de STELARA (ustekinumab), un anti IL-12/23. En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis. De plus, une réévaluation chez l'enfant est également en cours.



**Tableau 1 : Médicaments recommandés dans le psoriasis en plaques de l'adulte sévère en échec des traitements systémiques de première intention et rappel des conclusions de la Commission de la Transparence.**

Spécialité (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR Demande d'étude post-inscription (EPI)	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>					
<b>REMICADE IV</b> (infliximab) MSD France  <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques (PP) modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription)  05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2006 : Partage l' <u>ASMR III</u> d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
<b>REMSIMA 120 mg SC</b> (infliximab)  Celltrion Healthcare France	Traitement du PP modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	07/10/2021	MODERE <sup>1</sup> Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.	<u>ASMR V</u> par rapport à l'infliximab administré par voie intraveineuse (REMICADE et ses biosimilaires dont REMSIMA 100 mg) dans le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis en plaques	
<b>ENBREL</b> (etanercept) Pfizer  <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	02/03/2005 (extension d'indication)  05/05/2021 (réévaluation)	IMPORTANT	2005 : <u>ASMR III</u> dans la stratégie thérapeutique en termes d'efficacité.	Oui
<b>HUMIRA</b> (adalimumab) AbbVie  <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du PP, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la	28/05/2008 (extension d'indication)  25/09/2014	IMPORTANT	2008 : <u>ASMR V</u> par rapport aux autres Anti-TNF $\alpha$ (Remicade et Enbrel).	Oui

<sup>1</sup> SMR modéré justifié notamment par l'absence de données cliniques évaluant l'infliximab SC dans cette indication, la démonstration de l'efficacité étant basée sur les données pharmacocinétiques disponibles versus l'infliximab IV dans d'autres indications (PR, MC et RCH) et sur la démonstration de la non-infériorité en termes de réponse clinique de l'infliximab SC par rapport à l'infliximab IV dans l'indication initiale de l'AMM (polyarthrite rhumatoïde).

	PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.	(renouvellement de l'inscription)			
<b>CIMZIA</b> (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma SA</i>	Traitement du PP chronique modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	06/02/2019 (extension d'indication)	<p><b>IMPORTANT</b></p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p><b>INSUFFISANT</b> dans les autres situations cliniques</p>	ASMR V par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNFα et anti-interleukines).	Oui
<b>Anti-interleukines</b>					
<b>STELARA</b> (ustekinumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	13/05/2009 (inscription)  05/05/2021 (réévaluation)	<b>IMPORTANT</b>	2009 : <u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à Enbrel.	Oui
<b>COSENTYX</b> (sécukinumab) <i>Novartis Pharma SAS</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (inscription)	<p><b>IMPORTANT</b></p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p><b>INSUFFISANT</b> dans les autres situations cliniques</p>	<u>ASMR IV</u> par rapport à Stelara.	Oui
<b>TALTZ</b> (ixekizumab) <i>Lilly France</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016	SMR : idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx.	Oui

<b>KYNTHEUM</b> (brodalumab) <i>Léo Pharma</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018	SMR : idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx et Taltz.	Oui
<b>TREMFYA</b> (guselkumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/10/2018	SMR : idem	<u>ASMR V</u> par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines.	Oui
<b>ILUMETRI</b> (tildrakizumab) <i>N.V. Organon</i>	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/06/2020	SMR : idem	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : - Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
<b>Inhibiteurs de la Phosphodiesterase type 4</b>					
<b>OTEZLA</b> (apremilast) <i>Celgene</i>	Traitement du PP, chronique, modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	MODERE	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

Par ailleurs, il convient de noter que SKILARENCE (diméthyle fumarate) indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ne peut être considéré comme CCP dans la mesure où son SMR a été jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 17/07/2019).

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

### ► Conclusion

**Dans le champ de l'indication actuellement remboursable, les comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI (risankizumab) sont les médicaments cités dans le Tableau 1.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

SKYRIZI dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ou de la photothérapie.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI / NON / EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Pris en charge dans l'indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Pris en charge en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement biologique
Italie	Oui	Pris en charge en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement biologique
Pays-Bas	Oui	Pris en charge chez les patients sévères en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement biologique

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	23/10/2019 (inscription)
<b>Indication</b>	<b>SKYRIZI est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>         ► Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.          ► SKYRIZI a un effet symptomatique suspensif.       </p> <p>         ► Le rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme.       </p> <p>         ► Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du risankizumab, cette spécialité est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>         ► Il existe des alternatives thérapeutiques.       </p> <p>         ► Intérêt de santé publique :          Compte tenu :       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie mais de sa faible prévalence,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,</li> <li>- de la qualité de la démonstration de l'efficacité du risankizumab et de son impact en termes de morbidité et de qualité de vie,</li> <li>- mais des doutes sur la transposabilité des résultats en termes d'efficacité et de tolérance du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, SKYRIZI n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</li> </ul> <p>         Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie est <b>IMPORTANT</b> uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>• et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important</li> </ul> <p>         Dans les autres formes, le service médical rendu est <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.       </p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>         SKYRIZI est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>         Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.       </p>

<p><b>ASMR</b> (libellé)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes pourcentage de disparitions complètes ou presque complètes des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) et du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52,</li> <li>- <b>de la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) sur le pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16,</b></li> <li>- d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines,</li> <li>- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines),</li> </ul> <p>SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial.</li> </ul>
<p><b>Etudes demandées</b></p>	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude M16-766 en cours.</p>

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de l'examen initial, l'évaluation de SKYRIZI (risankizumab) avait reposé principalement sur :

- une étude de supériorité **versus placebo** randomisée, en double-aveugle, multicentrique (étude IMMhance) ;
- 2 études de supériorité de schéma identique **versus placebo et ustekinumab**, randomisées, en double-aveugle, multicentriques (études UltIMMa-1 et UltIMMa-2<sup>2</sup>)
- une étude de supériorité **versus adalimumab**, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (étude IMMvent) ;
- les résultats partiels (à la semaine 16) d'une étude de non-infériorité (évaluée à la semaine 16) et de supériorité (évaluée à la semaine 52) **versus sécukinumab**, randomisée, ouverte, multicentrique, (étude M16-766 ou IMMerge) ;
- une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau ayant pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance, et l'impact sur la qualité de vie du risankizumab par rapport à l'ensemble des traitements biologiques disponibles (ustekinumab, sécukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, tildrakizumab, adalimumab, etanercept et infliximab).

La demande de réévaluation de SKYRIZI (risankizumab) s'appuie sur :

- les résultats définitifs (semaine 52) de l'étude IMMerge **versus sécukinumab** ;
- les résultats à long terme de la méta-analyse de comparaison indirecte précédemment fournie ;
- les données actualisées de tolérance.

### 08.1 Rappel des données d'efficacité précédemment examinées par la Commission (avis du 13 octobre 2019)

#### 8.1.1 Etudes de supériorité versus placebo et/ou adalimumab ou ustekinumab

Quatre études de supériorité, randomisées en double aveugle ont été examinées : une étude versus placebo (IMMhance), une étude versus adalimumab (IMMvent) et 2 études versus placebo et ustekinumab (UltIMMa-1 et UltIMMa-12). Les patients inclus dans ces études étaient des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique ( $\pm$  associé un rhumatisme psoriasique) d'intensité modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Le risankizumab a été utilisé à la dose de 150 mg (2 seringues préremplies de 75 mg) par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines, schéma posologique retenu par l'AMM. L'adalimumab et le sécukinumab ont été administrés conformément à leur AMM.

Dans les 4 études, deux co-critères de jugement principaux ont été évalués versus placebo après 16 semaines de suivi :

- réponse PASI 90<sup>3</sup> ;
- pourcentage de patients ayant un aspect des lésions « blanchi » ou « presque blanchi » apprécié par le médecin [réponse sPGA (0 ou 1)<sup>4</sup>].

<sup>2</sup> Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392:650-661.

<sup>3</sup> **PASI (« Psoriasis Area and Severity Index »)** : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). Le PASI 75 et le PASI 90, correspond à une diminution d'au moins 75 % et 90 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion et le PASI 100 à une réduction complète des symptômes.

<sup>4</sup> **sPGA (Static Physician's Global Assessment)** : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un sPGA :

- blanchi (sPGA 0) ; défini par l'absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles,

**La supériorité du risankizumab par rapport au placebo a été démontrée à la semaine 16** ( $p < 0,001$ ) dans 3 études, l'étude IMMhance ( $n = 507$ , randomisation 4 :1) et les études UltIMMa-1 ( $n = 506$ ) et UltIMMa-2 ( $n = 491$ ) en termes de :

- pourcentage de réponses PASI 90 : 73,2 % à 74,8 % avec le risankizumab versus 2,0 % à 4,9 % avec le placebo ;
- pourcentages de réponses sPGA (0 ou 1) : 83,5 % à 87,8 % avec le risankizumab versus 5,1 % à 7,8 % avec le placebo.

Dans les analyses secondaires hiérarchisées de ces études, le risankizumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement étudiés notamment en termes de :

- pourcentage de lésions blanchies (sPGA = 0) à la semaine 16 : 46,4 % versus 1,0 % (IMMhance), 36,8% versus 2,0 % (UltIMMa-1), 51,0 % versus 3,1 % (UltIMMa-2) respectivement pour le risankizumab versus placebo ( $p < 0,001$ ) ;
- pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 : 47,2 % versus 1,0 % (IMMhance), 35,9 % versus 0 % (UltIMMa-1) et 50,7 % versus 2,0 % (UltIMMa-2) respectivement pour le risankizumab versus placebo ( $p < 0,001$ ).

Dans les analyses secondaires hiérarchisées des études UltIMMa-1 et UltIMMa-2, **la supériorité du risankizumab par rapport à l'ustekinumab a été démontrée à la semaine 16** ( $p < 0,001$ ) dans les 2 études et pour l'ensemble des critères étudiés notamment en termes de :

- pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16 : 75,3 % versus 42,0 % (UltIMMa-1) et 74,8 % versus 47,5 % (UltIMMa-2) respectivement pour le risankizumab versus ustekinumab ;
- pourcentage de réponses sPGA (0 ou 1) à la semaine 16 : 87,8 % versus 63,0 % (UltIMMa-1) et 83,7 % versus 47,5 % (UltIMMa-2) respectivement pour le risankizumab versus ustekinumab ;
- pourcentage de lésions blanchies (sPGA = 0) à la semaine 16 : 36,8 % versus 14 % (UltIMMa-1) et 51,0 % versus 25,3 % (UltIMMa-2) respectivement pour le risankizumab versus ustekinumab ;
- pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 : 35,9 % versus 12,0 % (UltIMMa-1) et 50,7 % versus 24,2 % (UltIMMa-2) respectivement pour le risankizumab versus placebo ( $p < 0,001$ ).

Les différences statistiquement significatives observées à la semaines 16 se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 ( $p < 0,001$ ).

Dans l'étude IMMvent ( $n = 605$ ), le **risankizumab a été supérieur à l'adalimumab à la semaine 16** sur les deux co-critères de jugement principaux, en termes de :

- pourcentage de réponse PASI 90 : 72,4 % versus 47,7 % ( $p < 0,001$ )
- pourcentage de réponses sPGA (0 ou 1) : 83,7 % versus 60,2 % ( $p < 0,001$ ),
- et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 : 39,9 % versus 23,0 % ( $p < 0,001$ ).

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du score DLQI (coté de 0 à 30), en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé dans les études IMMhance, UltIMMa-1 et UltIMMa-2.

A la semaine 16, le pourcentage de patients ayant une réponse DLQI (0 ou 1), c'est-à-dire aucun impact sur la qualité de vie, a été de 65,4 % versus 3,0 % (IMMhance), 65,8 % versus 7,8 % (UltIMMa-1) et 66,7 % versus 4,1 % (UltIMMa-2) respectivement pour la comparaison risankizumab versus placebo ( $p < 0,001$ ).

---

presque blanchi (sPGA 1) ; défini par des plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5% des lésions ou une surélévation minimale par rapport au niveau de la peau normale.



Dans les études UltIMMa-1 et UltIMMa-2, le risankizumab a été supérieur à l'ustekinumab en termes de pourcentage de réponses DLQI (0 ou 1) à la semaine 16 avec des pourcentages de 65,8 % et 66,7 % versus 43,0 % et 46,5 % pour l'ustekinumab ( $p < 0,001$ ).

### 8.1.2 Résultats à la semaine 16 (analyse de non-infériorité) de l'étude IMMerge versus sécukinumab

Référence	Etude IMMerge (M16-766) Versus sécukinumab													
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03478787													
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de risankizumab par rapport au sécukinumab chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, éligibles à un traitement systémique.													
Type de l'étude	Etude de non-infériorité et de supériorité de phase III randomisée, en simple aveugle (maintien de l'aveugle pour les évaluateurs des critères de jugement), multicentrique. <u>Critères de stratification à la randomisation :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ le poids (<math>\leq 100</math> kg versus <math>&gt; 100</math> kg),</li> <li>▪ le nombre de traitements biologiques antérieurs pour le psoriasis (0 versus <math>\geq 1</math>).</li> </ul>													
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Date de la première visite du premier patient inclus</u> : 08/05/2018.</li> <li>▪ <u>Date du 1<sup>er</sup> gel de la base</u> : 20/03/2019 correspondant aux résultats de l'<b>analyse du co-critère de jugement principal à la semaine 16 semaine</b>.</li> <li>▪ <u>Durée de l'étude</u> : la durée totale de l'étude est de 72 semaines, comprenant une période de sélection de 30 jours, une période d'étude ouverte de 52 semaines <b>au cours de laquelle l'évaluation de l'efficacité est réalisée en aveugle</b>, et une période de suivi de 16 semaines avec un call à 20 semaines post-traitement.</li> <li>▪ <u>Cadres et lieux de l'étude</u> : Au total, 327 patients ont été inclus dans 53 centres (parmi 61 centres sélectionnés) répartis dans 9 pays (Canada, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Pologne, Espagne, Royaume-Uni et Etats-Unis). En France, <b>34 patients</b> ont été inclus dans 5 centres.</li> </ul>													
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients âgés <math>\geq 18</math> ans,</li> <li>▪ Diagnostic de psoriasis en plaques chronique (<math>\pm</math> associé à un rhumatisme psoriasique) d'intensité modérée à sévère, stable, diagnostiqué au moins 6 mois à la visite d'inclusion, <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte de la surface corporelle <math>\geq 10\%</math> (BSA) et</li> <li>- Score PASI <math>\geq 12</math> et</li> <li>- Score global de sévérité de la maladie évalué par le médecin (sPGA) <math>\geq 3</math>,</li> </ul> </li> <li>▪ Eligibilité à un traitement systémique,</li> <li>▪ Eligibilité à un traitement par sécukinumab conformément à l'AMM européenne du produit.</li> </ul>													
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients atteints d'autres types de psoriasis (psoriasis en gouttes, psoriasis érythrodermique ou psoriasis pustuleux),</li> <li>▪ Patients atteints de psoriasis possiblement induit par un traitement médicamenteux (y compris une exacerbation du psoriasis par les bêtabloquants, les inhibiteurs des canaux calciques ou le lithium),</li> <li>▪ Maladies inflammatoires actives de la peau, autres que le psoriasis en plaques et l'arthrite psoriasique pouvant interférer avec l'évaluation du psoriasis,</li> <li>▪ Antécédent de traitement par risankizumab ou sécukinumab,</li> <li>▪ Antécédent de traitement par : <table border="1" data-bbox="411 1691 1369 2063"> <thead> <tr> <th>Médicaments ou classes de médicaments</th> <th>Durée de la restriction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adalimumab, infliximab, et leurs biosimilaires</td> <td>12 semaines avant la randomisation</td> </tr> <tr> <td>Ixekizumab, brodalumab et les autres anti IL17</td> <td>16 semaines avant la randomisation</td> </tr> <tr> <td>Etanercept et ses biosimilaires</td> <td>6 semaines avant la randomisation</td> </tr> <tr> <td>Ustekinumab, efalizumab, guselkumab, tildrakizumab, mirikizumab et les autres anti-IL23</td> <td>24 semaines avant la randomisation</td> </tr> <tr> <td>Traitements systémiques non-biologiques du psoriasis (incluant entre autres : cyclosporine,</td> <td>4 semaines avant la randomisation</td> </tr> </tbody> </table> </li> </ul>		Médicaments ou classes de médicaments	Durée de la restriction	Adalimumab, infliximab, et leurs biosimilaires	12 semaines avant la randomisation	Ixekizumab, brodalumab et les autres anti IL17	16 semaines avant la randomisation	Etanercept et ses biosimilaires	6 semaines avant la randomisation	Ustekinumab, efalizumab, guselkumab, tildrakizumab, mirikizumab et les autres anti-IL23	24 semaines avant la randomisation	Traitements systémiques non-biologiques du psoriasis (incluant entre autres : cyclosporine,	4 semaines avant la randomisation
Médicaments ou classes de médicaments	Durée de la restriction													
Adalimumab, infliximab, et leurs biosimilaires	12 semaines avant la randomisation													
Ixekizumab, brodalumab et les autres anti IL17	16 semaines avant la randomisation													
Etanercept et ses biosimilaires	6 semaines avant la randomisation													
Ustekinumab, efalizumab, guselkumab, tildrakizumab, mirikizumab et les autres anti-IL23	24 semaines avant la randomisation													
Traitements systémiques non-biologiques du psoriasis (incluant entre autres : cyclosporine,	4 semaines avant la randomisation													

	<p>corticostéroïdes, méthotrexate, rétinoïdes oraux, apremilast et fumarates)</p> <p>Photothérapie, traitement au laser, cabines de bronzage ou exposition prolongée au soleil pouvant affecter la sévérité de la maladie ou nuire à l'évaluation de la maladie</p>		
	Traitements topiques <sup>5</sup> (incluant entre autres : corticostéroïdes, anthraline, calcipotriène, analogues de la vitamine D, rétinoïdes, urée, $\alpha$ - ou $\beta$ -hydroxylacides et shampooings médicamenteux)	2 semaines	avant la randomisation
	Traitements non-biologiques expérimentaux du psoriasis	4 semaines <sup>6</sup>	avant la randomisation
	Traitements biologiques expérimentaux du psoriasis	12 semaines <sup>6</sup>	avant la randomisation
	Vaccination par vaccins vivants atténués (ou possible nécessité de vaccination pendant l'étude et pendant 20 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude)	6 semaines	avant la randomisation
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b>	Sans objet.		
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude était divisée en 2 périodes (Figure 9) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Partie A</b> : période de la randomisation à la semaine 16 (phase de traitement d'induction).</li> <li>▪ <b>Partie B</b> : période de la semaine 16 à la semaine 52, les patients du groupe risankizumab recevaient le traitement par risankizumab jusqu'à la semaine 40 et ceux du groupe sécukinumab recevaient le traitement par sécukinumab jusqu'à la semaine 48 (phase de traitement d'entretien).</li> </ul> <p>Les patients inclus étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Groupe risankizumab 150 mg</li> <li>▪ Groupe sécukinumab 300 mg</li> </ul> <p>La durée totale de l'étude était de 72 semaines, comprenant une période de sélection de 30 jours, une période d'étude en ouvert de 52 semaines et une période de suivi de 16 semaines suivie d'un appel téléphonique post-traitement à 20 semaines.</p>		

<sup>5</sup> Exception : les patients étaient autorisés à utiliser des émoullissants et shampooings exempts de tout produits utilisés en traitement du psoriasis et/ou des corticostéroïdes topiques de faible puissance sur les paumes des mains, la plante des pieds, le visage la région infra-mammaire et l'aîne uniquement.

<sup>6</sup> Durée de la restriction en semaines avant randomisation ou durée correspondant à 5 fois la demi-vie du médicament (la plus longue des 2 prévalant).

<b>Figure 1 : Schéma de l'étude</b>	
<b>Schéma de l'étude</b>	
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Risankizumab</b> : une dose de 150 mg, sous forme de deux seringues préremplies de 75 mg, administrée par voie sous-cutanée (SC) aux semaines 0 et 4, et toutes les 12 semaines par la suite jusqu'à la semaine 40.</li> <li>▪ <b>Sécukinumab</b> : une dose de 300 mg, sous forme de deux seringues préremplies de 150 mg, administrée par voie SC aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 et toutes les 4 semaines par la suite jusqu'à la semaine 48. La dose de sécukinumab administrée était conforme à celle de son AMM.</li> </ul>
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Non-infériorité du risankizumab vs. sécukinumab</b> en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 (avec une marge de non-infériorité de 12 %)</li> <li>▪ <b>Et supériorité du risankizumab vs. sécukinumab</b> à la semaine 52 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90</li> </ul> <p>Les co-critères de jugement principaux d'efficacité ont été évalués par un évaluateur en aveugle (ou une personne qualifiée du centre investigateur).</p> <p>La multiplicité des tests a été prise en compte (voir le paragraphe « Méthode d'analyse des résultats »)</p>
<b>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</b>	<p><b>Supériorité versus sécukinumab selon l'ordre hiérarchique suivant en termes de :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pourcentage de répondeurs PASI 100<sup>3</sup> à la semaine 52</li> <li>2. Pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 à la semaine 52</li> <li>3. Pourcentage de répondeurs PASI 75<sup>3</sup> à la semaine 52</li> </ol>

<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur les hypothèses statistiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>l'estimation du pourcentage de répondeurs PASI 90 dans le groupe sécukinumab est de 69,7 % et 60,6 %, respectivement aux semaines 16 et 52. Ces premières estimations sont basées sur les résultats (<i>moyennes pondérées de réponse PASI 90</i>) rapportés dans les essais de ce produit : essais SCULPTURE, ERASURE, FIXTURE, JUNCTURE et CLEAR.</li> <li>l'estimation du pourcentage de répondeurs PASI 90 dans le groupe risankizumab est de 75,1 % et 81,3 %, respectivement aux semaines 16 et 52 basées sur les résultats (<i>moyennes pondérées de réponse PASI 90</i>) rapportés dans les essais UltIMMa-1 et UltIMMa-2.</li> </ul> <p>La marge de non-infériorité à 12 % a été fixée selon l'efficacité attendue du sécukinumab par rapport au placebo en termes de PASI 90 à 16 semaines. Une marge de non-infériorité de 12 % tient compte de 80 % de l'efficacité du sécukinumab par rapport au placebo.</p> <p>Un échantillon de 310 patients (155 patients par groupe selon un ratio de randomisation 1 : 1) était nécessaire pour démontrer en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab à la semaine 16 avec une puissance de 90 %, une marge de non-infériorité de 12 % et un risque alpha de 0,0375 ;</li> <li>la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab à la semaine 52 avec un risque alpha de 0,0125.</li> </ul>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b><u>Analyse des critères de jugement :</u></b></p> <p>Une analyse était prévue à la semaine 16 en vue de la démonstration de la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab. Cette analyse a été effectuée lorsque le dernier patient inclus terminait sa visite à la semaine 16.</p> <p>En prenant en compte la multiplicité des tests pour les co-critères de jugement principaux, l'analyse a été effectuée selon un risque alpha de 0,0375, correspondant à un intervalle de confiance de 96,25 %. <b>La non-infériorité pouvait être démontrée à la semaine 16 si la borne basse de l'intervalle de confiance à 96,25 % était supérieure à -12 %.</b></p> <p><b><i>A noter que pour établir la non-infériorité, la limite de non-infériorité définie ne doit pas être dépassée en premier lieu dans la population PP puis dans la population en ITT. Les résultats seront donc considérés dans cet ordre.</i></b></p> <p>L'analyse de supériorité a été réalisée dans un second temps, à la semaine 52 avec un risque alpha ajusté de 0,0125.</p> <p>Pour les co-critères de jugement principaux, la différence de pourcentage de patients répondeurs entre les groupes de traitement a été estimée à l'aide d'un test de Cochran-Mantel-Haenszel, selon les critères de stratification à la randomisation.</p> <p><b><u>Populations d'analyse :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>La population ITT (<i>Intent-To-Treat</i>)</b> correspond à tous les patients randomisés à la semaine 0. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité dans l'ensemble de l'étude.</li> <li><b>La population PP (<i>Per Protocole</i>)</b> correspond aux patients de la population ITT qui ne présentait pas de violation majeure au protocole.</li> <li><b>La population de tolérance</b> correspond à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement durant l'étude. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance.</li> </ul> <p>L'analyse principale du co-critère de jugement principal à la semaine 16 a été réalisée sur la population ITT et une analyse de sensibilité était prévue sur la population <i>per protocol</i> (PP).</p>

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Un total de 327 patients a été randomisé (population ITT) :

- 164 patients dans le groupe risankizumab 150 mg,
- 163 patients dans le groupe sécukinumab 300 mg.

Au gel de la base du 20 mars 2019, les arrêts prématurés de l'étude ont concerné 2 patients (1,2 %) dans le groupe risankizumab et 15 patients (9,2 %) dans le groupe sécukinumab. La raison la plus fréquente d'arrêt prématuré de l'étude a été un événement indésirable dans le groupe sécukinumab (5 patients ; 3,1 %). Pour le groupe risankizumab, il s'agissait à part égale d'un perdu de vue (1 patient ; 0,6 %) et d'un retrait de consentement (1 patient ; 0,6 %).

### ► Principales caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement (voir Tableau 2).

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT) - Etude IMMerge**

Caractéristiques des patients	Sécukinumab n = 163	Risankizumab n = 164	TOTAL n = 327
<b>Sexe, n (%)</b>			
Femme	62 (38,0)	52 (31,7)	114 (34,9)
Homme	101 (62,0)	112 (68,3)	213 (65,1)
<b>Age, années</b>			
< 40	60 (36,8)	50 (30,5)	110 (33,6)
40 - < 65	81 (49,7)	99 (60,4)	180 (55,0)
≥ 65	22 (13,5)	15 (9,1)	37 (11,3)
<b>Caractéristiques liées à la maladie</b>			
<b>PASI</b> Moyenne, écart-type	20,056 (8,0604)	19,748 (6,2455)	19,901 (7,1981)
<b>Surface corporelle atteinte (%)</b> Moyenne, écart-type	26,00 (16,069)	23,78 (13,807)	24,88 (14,995)

### ► Co-critères de jugement principaux

#### **Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 : analyse de non-infériorité versus sécukinumab**

Dans la population PP, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été de 74,8 % dans le groupe risankizumab versus 70,3 % dans le groupe sécukinumab, soit une différence moyenne ajustée de 4,5 % avec un  $IC_{96,25\%} = [-6,0 ; 14,9]$ . La borne inférieure de l' $IC_{95\%}$  de la différence entre les traitements étant supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-12 %), il pouvait être conclu à la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab.

Ce résultat a été confirmé par l'analyse dans la population en ITT :

Dans la population ITT, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 a été de 73,8 % dans le groupe risankizumab versus 65,6 % dans le groupe sécukinumab, soit une différence moyenne ajustée de 8,2 % avec un  $IC_{96,25\%} = [-2,2 ; 18,6]$  dont la borne inférieure est supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-12 %).

#### **Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52 : analyse de supériorité versus sécukinumab**

Les résultats sur le co-critère de jugement principal devant analyser la supériorité de risankizumab par rapport au sécukinumab n'étaient pas disponibles lors de l'examen initial. Ces résultats sont présentés aux chapitre 8.2 Nouvelles données d'efficacité.

### ► Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires à 52 semaines, à savoir le pourcentage de répondeurs PASI 100, le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 et le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52, n'étaient pas disponibles lors de l'examen initial. Ces résultats sont présentés aux chapitre 8.2 Nouvelles données d'efficacité.

### 8.1.3 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (Armstrong et al., 2020<sup>7</sup>)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer de façon indirecte l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie du risankizumab comparativement aux traitements disponibles chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie. La méta-analyse en réseaux a été réalisée selon une approche bayésienne (voir la description de l'étude dans l'avis du 23 octobre 2019).

Les traitements comparés sont : etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, sécukinumab, ustekinumab, ixekizumab, brodalumab, risankizumab, guselkumab, tildrakizumab, apremilast, fumarate de diméthyle, ciclosporine et méthotrexate.

Les critères de jugement d'efficacité sont le pourcentage de répondeurs PASI 50/75/90/100 en traitement d'induction (soit après une évaluation conduite entre 10 et 16 semaines selon les traitements concernés). La qualité de vie et la tolérance ont également été analysées.

L'analyse principale de base s'appuie sur un modèle ajusté au groupe de référence, à effet aléatoire, prenant en compte les traitements biologiques, l'apremilast et le fumarate.

Au total, 60 études jugées pertinentes ont été identifiées à travers les bases de données de littérature scientifiques. Il s'agissait des principales études cliniques de phase III publiées pour chaque traitement inclus dans la méta-analyse.

Il n'a pas été observé de différence entre risankizumab et les comparateurs ixekizumab, brodalumab et guselkumab en termes de probabilité d'obtenir une PASI 50/75/90/100 en traitement d'induction.

La probabilité d'obtenir une réponse PASI 50/75/90/100 a été plus importante avec le risankizumab qu'avec les autres comparateurs étudiés.

## 08.2 Nouvelles données d'efficacité

### 8.2.1 Résultats à la semaine 52 de l'étude IMMerge versus sécukinumab (analyse de supériorité)

**Protocole de l'étude : voir le paragraphe 8.2.2**

#### **Résultats complémentaires :**

L'étude comportait deux co-critères de jugement principaux. Lors de l'examen initial, les résultats disponibles avaient montré la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab, en termes de réponse PASI 90 à la semaine 16, 1<sup>er</sup> des deux co-critères de jugement principaux.

Les résultats sur le 2<sup>ème</sup> co-critère de jugement (analyse de supériorité en termes de réponse 90 à la semaine 52) et ceux sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine ont été fournis pour la réévaluation de SKYRIZI (risankizumab).

#### ► **Résultats sur le 2<sup>ème</sup> co-critères de jugement principal (analyse de supériorité) : réponse PASI 90 à la semaine 52**

Dans la population en ITT, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52 a été plus important dans le groupe risankizumab que dans le groupe sécukinumab : 86,6 % versus 57,1 % respectivement soit une différence ajustée de 29,8 % ; IC<sub>95%</sub> = [20,8 ; 38,8] ; p < 0,001 (inférieur au risque alpha ajusté de 0,0125).

#### ► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon la séquence hiérarchique suivante :

1. Réponse PASI 100 à la semaine 52
2. Réponse sPGA 0 ou 1 à la semaine 52
3. Réponse PASI 75 à la semaine 52

<sup>7</sup> Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis. A Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156:258-269.

Les résultats ont montré la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab sur l'ensemble de ces critères de jugement dans la population en ITT (voir Tableau 3).

**Tableau 3 : Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT) - Etude IMMerge**

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Sécukinumab N = 163	Risankizumab N = 164	Différence ajustée (points)	[IC <sub>95%</sub> ]	p
<b>1. Réponse PASI 100 à 52 semaines</b>					
n (%)	65 (39,9)	108 (65,9)	26,2	[15,9 ; 36,5]	< 0,001
<b>2. Réponse sPGA 0 ou 1 à 52 semaines</b>					
n (%)	95 (58,3)	144 (87,8)	29,8	[20,9 ; 38,8]	< 0,001
<b>3. Réponse PASI 75 à 52 semaines</b>					
n (%)	114 (69,9)	147 (89,6)	20,0	[11,7 ; 28,3]	< 0,001

### 8.2.2 Actualisation de la méta-analyse de comparaison directe en réseau fournie lors de l'examen initial (Armstrong et al., 2020<sup>7</sup>)

Le laboratoire a fourni les résultats à long terme, aux semaines 48 à 52.

Cette analyse a porté sur 11 études ayant évalué 8 traitements.

Les résultats ont suggéré que le risankizumab 150 mg SC administré toutes les 12 semaines, a une plus forte probabilité d'obtention d'une réponse PASI 75/90/100, par rapport aux autres traitements biologiques indiqués dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère, dont notamment le brodalumab qui figure en 2<sup>ème</sup> place, le guselkumab qui figure en 3<sup>ème</sup> place, l'ixekizumab qui figure en 4<sup>ème</sup> place, et le sécukinumab qui figure en 5<sup>ème</sup> place.

Sur les critères de réponse PASI 90 et PASI 100, les analyses comparatives 2 à 2 ont suggéré que le risankizumab est significativement supérieur à tous les traitements évalués, y compris le sécukinumab (PASI 75 : OR = 3,22, IC<sub>95%</sub> = [2,35 ; 4,48], PASI 90 : OR = 2,86, IC<sub>95%</sub> = [2,16 ; 3,82] et PASI 100 : OR = 2,66, IC<sub>95%</sub> = [2,06 ; 3,45]).

Les conclusions de cette méta-analyse de comparaison indirecte, malgré les biais inhérents à ce type d'étude, ont été cohérentes avec les résultats de l'étude IMMerge ayant démontré la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de PASI 90 à la semaine 52 chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, éligibles à un traitement systémique.

### 8.2.3 Autres méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité des différents traitements biologiques du psoriasis en plaques (voir les références en Annexe). Seule la méta-analyse Cochrane (Sbidian et al., 2020)<sup>8</sup>, la plus complète, sera résumée ci-après.

#### Méta-analyse de Sbidian E et al. (2020)

##### Objectif :

L'objectif de cette revue de méta-analyse (Cochrane) était de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements conventionnels systémiques (acitrétine, ciclosporine, acide fumérique, méthotrexate), molécules de synthèse (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 23 (ustekinumab), anti-IL17

<sup>8</sup> Sbidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD011535.

(sécukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab) chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère et fournir un classement de ces traitements en lien avec leur efficacité et leur tolérance.

Il convient de noter que le bimekizumab et le mirikizumab n'ont pas d'AMM en France. Parmi les molécules de synthèse, seul l'apremilast a une AMM dans France dans le psoriasis en plaques.

#### Méthode :

Les études sélectionnées étaient les études randomisées comparatives ayant évalué des traitements systémiques chez des adultes ayant psoriasis en plaques modéré à sévère ou un psoriasis en plaques modéré à sévère associé à un rhumatisme psoriasique, en comparaison avec un placebo ou un autre traitement actif. Une revue exhaustive de la littérature allant jusqu'au 31 janvier 2019 a été faite.

Les critères de jugement principaux ont été :

- le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la phase d'induction et
- le pourcentage de patients avec des effets indésirables sévères à la phase d'induction.

Il existe par ailleurs de nombreux objectifs secondaires dont :

- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à l'induction,
- le pourcentage de répondeurs PGA 0 à 1,
- l'évaluation de la qualité de vie mesurée par une échelle spécifique du type DLQI, PDI, PSI, à la phase d'induction,
- le pourcentage de patients avec effets indésirables à la phase d'induction
- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52,
- le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52.

Une méta-analyse classique par paires, ainsi qu'une méta-analyse en réseau ont été effectuées.

#### Résultats :

Cette revue a conduit à inclure 140 études cliniques (de phases II et III) incluant 51 749 patients adultes randomisés pour lesquels une évaluation des critères a été faite pendant la phase d'induction (de la semaine 8 à 24 après randomisation).

Le risque de biais était faible pour 41 études, important pour 57 études (dont 7 ayant un risque important sur un seul domaine). Les 42 études restantes ont été classées en risque non clair, dont 13 avec un risque non clair sur un seul domaine.

Les patients inclus dans les études étaient jeunes, avec un âge moyen de 45 ans, et avaient un psoriasis modéré à sévère avec un PASI global moyen à l'inclusion de 20.

Parmi les études incluses, 82 ont comparé un traitement systémique au placebo, 41 étaient des études de comparaison directe, et 17 avaient à la fois un comparateur actif et un placebo. Par ailleurs, 14 des études cliniques avaient une co-intervention, principalement de la photothérapie et 7 études ont évalué des biosimilaires versus des molécules princeps pour adalimumab et etanercept.

Le financement des études provenait de l'industrie pour 107 études et 22 études n'ont rapporté aucune source de financement.

La méta-analyse a inclus 113 études (sans co-intervention et sans études cliniques portant sur des biosimilaires), ce qui représente 47 085 patients (91 % des participants).

Excepté l'apremilast, les autres molécules de synthèse (tofacitinib, inhibiteur de tyrosine kinase 2) n'étaient pas validées pour le traitement du psoriasis au moment de la réalisation des analyses.

#### **Méta-analyse par paires :**

- Tous les traitements ont été supérieurs au placebo en termes de PASI 90.
- L'infliximab et l'adalimumab ont été plus efficaces que le méthotrexate.
- Le sécukinumab a été plus efficace que les molécules de synthèse.
- L'ustekinumab, le sécukinumab et l'ixekizumab ont été plus efficaces que l'etanercept.
- Le sécukinumab, l'ixekizumab, le brodalumab et le risankizumab ont été plus efficaces que l'ustekinumab.



- Le guselkumab et le risankizumab ont été plus efficaces que l'adalimumab.
- Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'etanercept et l'apremilast.

### **Méta-analyse en réseau :**

- La probabilité d'atteindre le PASI 90 a été plus importante qu'avec le placebo pour tous les traitements.
- Les anti-IL17 ont été associés à une plus grande probabilité pour atteindre le PASI 90 comparativement aux autres traitements excepté les anti-IL23 (RR = 1,25, IC<sub>95%</sub> = [0,99 ; 1,99] :
  - versus ustekinumab : RR = 1,52, IC<sub>95%</sub> = [1,26 ; 1,83]
  - versus anti-TNF : RR = 2,20, IC<sub>95%</sub> = [1,80 ; 2,69]
  - versus molécules synthétiques : RR = 3,26, IC<sub>95%</sub> = [2,27 ; 4,67]
  - versus traitements systémiques conventionnels : RR = 6,31, IC<sub>95%</sub> = [4,64 ; 8,59]
- Tous les traitements biologiques ont été associés à plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 que les molécules synthétiques et les traitements systémiques conventionnels.
- Les molécules synthétiques sont associées à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 que les traitements systémiques conventionnels.
- Aucune différence significative n'a été observée versus placebo pour aucun des traitements sur la survenue des événements indésirables graves.

En raison des biais inhérents à ce type d'analyse, ces résultats doivent être interprétés avec précaution.

Il convient de noter toutefois, qu'en ce qui concerne le risankizumab (anti-IL23), les résultats de cette méta-analyse ont été cohérents avec ceux des études de comparaison directe qui ont montré la supériorité du risankizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ ), l'ustekinumab (anti-IL12/23) et le sécukinumab (anti-IL17).

## **08.3 Qualité de vie**

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie.

## **08.4 Tolérance**

### **8.4.1 Rappel des données précédentes**

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec le risankizumab ont été des infections des voies respiratoires supérieures (> 10 %). Les autres effets indésirables fréquents (< 10 %) ont été des dermatophytoses, des céphalées, du prurit, de la fatigue et des réactions au site d'injection.

Le risankizumab augmente le risque d'infection, par conséquent, il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une infection chronique, des antécédents d'infection récurrente, ou des facteurs de risque connus pour les infections. Le traitement par risankizumab ne doit pas être instauré chez les patients ayant une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'est pas guérie ou convenablement traitée.

Un dépistage de la tuberculose doit être effectué avant l'instauration du traitement et les patients doivent être surveillés pour déceler des signes et symptômes de tuberculose active au cours du traitement. Les patients doivent être vaccinés avant la mise sous traitement conformément aux recommandations en vigueur.

Il existe un risque de développement d'anticorps anti-risankizumab neutralisants ou non (24 % des patients dans les études cliniques). Chez la plupart des patients, ils n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance.

Des données complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer les risques à long terme, notamment le risque de cancer. Le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, de réactions anaphylactiques graves et d'infections graves font l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion des risques.

#### 8.4.2 Données issues de l'étude IMMerge (semaine 52)

Après 52 semaines de suivi, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 71,3 % dans le groupe risankizumab et 71,2 % dans le groupe sécukinumab.

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10$  % des patients d'un groupe) ont été les rhinopharyngites (21,3 % dans le groupe risankizumab versus 16,6 % dans le groupe sécukinumab) et les infections des voies respiratoires supérieures (12,8 % versus 8,6 %).

Les autres EI moins fréquents ( $\geq 5$  % et  $< 10$  %) ont été : une céphalée (5,5 % avec le risankizumab versus 9,2 % avec le sécukinumab), une arthralgie (5,5 % versus 6,1 %), une hypertension (5,5 % versus 3,1 %) et une diarrhée (5,5 % dans les 2 groupes).

Le pourcentage de patients ayant eu des EI jugés liés au traitement a été de 29,9 % dans le groupe risankizumab et de 28,2 % dans le groupe sécukinumab. Les EI jugés liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été une rhinopharyngite (6,7 % dans le groupe risankizumab versus 4,9 % dans le groupe sécukinumab) et les infections des voies respiratoires supérieures (5,5 % dans le groupe risankizumab versus 4,3 % dans le groupe sécukinumab).

Les EI sévères ont été peu fréquents (4,3 % dans le groupe risankizumab versus 6,7 % dans le groupe sécukinumab) et n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

De même, les EI graves (EIG) ont été peu fréquents, rapportés chez 5,5 % des patients du groupe risankizumab et 3,7 % des patients du groupe sécukinumab.

Le seul EIG rapporté chez plus d'un patient était une infection urinaire, rapportée chez 2 (1,2 %) patients du groupe risankizumab, dont une a été jugée liée au traitement mais n'a pas nécessité d'arrêt du traitement par risankizumab. Un autre EIG à type de rectocolite hémorragique survenu chez un patient du groupe sécukinumab a été jugé lié au traitement. Cet EIG a mené à l'arrêt du traitement par sécukinumab. Aucun autre EIG n'a été jugé lié au traitement.

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Les EI d'intérêts (événements cardiovasculaires, infections, tumeurs, réactions d'hypersensibilité et événements hépatiques) ont été rapportés avec une fréquence faible et globalement similaire entre les groupes :

- les événements cardiovasculaires sont survenus uniquement chez 2 patients du groupe risankizumab (2 cas d'infarctus du myocarde non fatals), mais ils n'ont pas été jugés liés au traitement, et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement ;
- des infections graves sont également survenues uniquement dans le groupe risankizumab (3 cas) : il s'agissait d'une lymphadénite histiocytaire nécrosante et de deux infections urinaires, ces dernières ayant été jugées reliées au traitement.
- des infections fongiques ont été rapportées chez 4,9 % des patients dans les 2 groupes ;
- seul un cas de zona a été rapporté dans les 2 groupes
- des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez 6,1 % des patients du groupe risankizumab et chez 8,0 % des patients du groupe sécukinumab ;
- la survenue d'événements hépatiques a été peu fréquente dans les deux groupes (3,0 % dans le groupe risankizumab et 2,5 % dans le groupe sécukinumab).

#### 8.4.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR de SKYRIZI (risankizumab) dans sa version 2.0 de juillet 2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	Evénements cardiovasculaires majeurs (MACE) Infections graves

	Tumeurs malignes Réactions graves d'hypersensibilité
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Utilisation chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC) Utilisation chez les patients présentant une tumeur maligne documentée, active ou suspectée, ou un antécédent de tumeur maligne durant les 5 dernières années, à l'exception du carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, correctement traité, ou du carcinome in situ du col de l'utérus Tolérance à long terme chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère

Aucune modification n'a été apportée depuis le précédent examen par la Commission de la Transparence.

En dehors des activités de pharmacovigilance de routine, le PGR prévoit la réalisation de deux études de tolérance post-AMM :

- **une étude ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du risankizumab (fin en 2034) ;**
- une étude de cohorte ayant pour objectif d'évaluer les risques liés à l'utilisation du risankizumab au cours de la grossesse, chez la femme enceinte, à la naissance et chez le nouveau-né.

#### 8.4.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni 3 PSUR (« Periodic Safety Update Report ») couvrant la période du 26/03/2019 au 25/09/2020. Durant cette période, il n'y a eu aucun signal ouvert ayant été considéré comme important ou important potentiel ou ayant été clos et réfuté.

#### 8.4.5 Données issues du RCP

Les paragraphes du RCP concernant la tolérance n'ont pas été modifiés depuis le précédent examen par la Commission de la Transparence.

Selon le profil de tolérance décrit dans le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1/10$ ) dans les études ont été les infections des voies respiratoires supérieures, survenues chez 13 % des patients. Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ont été des dermatophytoses, des céphalées, du prurit, de la fatigue et des réactions au site d'injection.

## 08.5 Résumé & discussion

Dans son avis du 23 octobre 2019 relatif à la demande d'inscription de SKYRIZI (risankizumab), la Commission avait octroyé à cette spécialité un SMR important uniquement chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Dans les autres formes, le service médical rendu avait été considéré insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Par ailleurs, la Commission avait jugé que SKYRIZI (risankizumab) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX (sécukinumab) notamment en raison de la seule démonstration d'une non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) sur le pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 16, 1<sup>er</sup> des 2 co-critères de jugement principaux dans l'étude IMMerge. Cette étude comportait un 2<sup>ème</sup> co-critère de jugement principal pour pouvoir analyser la supériorité du risankizumab par rapport au

sécukinumab en termes de réponse PASI 90 à la semaine 52. Ces résultats, ainsi que ceux des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 52, n'étaient alors pas disponibles.

La réévaluation de SKYRIZI (risankizumab) dans l'indication remboursable définie par la Commission repose principalement sur les résultats à la semaine 52 de l'étude IMMerge.

### ► Efficacité

L'étude IMMerge était une étude versus sécukinumab, randomisée, en double aveugle, multicentrique réalisée chez 327 adultes atteints de psoriasis en plaques chronique ( $\pm$  associé un rhumatisme psoriasique) d'intensité modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie. Pour prendre en compte la multiplicité des tests pour les deux co-critères de jugement principaux, l'analyse de la non-infériorité a été effectuée avec un risque alpha ajusté de 0,0375, correspondant à un intervalle de confiance de 96,25 % et l'analyse de la supériorité avec risque alpha ajusté de 0,0125.

Les résultats à la semaine 52 ont montré la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 : 86,6 % versus 57,1 % respectivement, **soit une différence ajustée de 29,8 %** ;  $IC_{95\%} = [20,8 ; 38,8]$  ( $p < 0,001$ ).

Le risankizumab a également été supérieur au sécukinumab sur les trois critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- réponse PASI 100 à 52 semaines : 65,9 % versus 39,9 % ( $p < 0,001$ )
- réponse sPGA 0 ou 1 à 52 semaines : 87,8 % versus 58,3 % ( $p < 0,001$ )
- réponse PASI 75 à 52 semaines : 89,6 % versus 69,9 % ( $p < 0,001$ )

Aucune donnée n'a été fournie pour comparer l'efficacité du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de qualité de vie.

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie sur l'efficacité, la qualité de vie ou la tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines).

### ► Tolérance

Les données de tolérance de l'étude IMMerge après 52 semaines de suivi ont été conformes au profil connu du risankizumab, marqué principalement par des rhinopharyngites et des infections des voies aériennes supérieures. Les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance depuis le précédent examen par la Commission de la Transparence.

Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE), les infections graves, les tumeurs malignes et les réactions graves d'hypersensibilité restent classés comme des risques potentiels importants dans le plan de gestion des risques de SKYRIZI (risankizumab) et font l'objet d'un suivi particulier avec la réalisation d'une étude de tolérance à long terme.

### ► Discussion

Les nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire ont permis d'établir la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab chez l'adulte atteint de psoriasis modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique, après 52 semaines de traitement, sur un critère cliniquement pertinent (réponse PASI 90). On peut regretter que l'étude IMMerge ait été réalisée en simple aveugle (évaluateur masqué), toutefois, la différence observée entre les traitements est particulièrement importante, de l'ordre de 30 % (86,6 % versus 57,1 %).

A l'issue du traitement d'induction (semaine 16) dans l'étude IMMerge, seule la non-infériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab avait été démontrée avec des pourcentages de répondeurs PASI 90 de 74,8 % dans le groupe risankizumab et 70,3 % dans le groupe sécukinumab.

Les données fournies pour l'évaluation initiale du risankizumab avaient montré sa supériorité par rapport placebo en termes de qualité de vie à la semaine 16 sur le score DLQI. On peut regretter l'absence de comparaison du risankizumab par rapport au sécukinumab ou ses autres comparateurs en termes de qualité de vie.

Il persiste des incertitudes sur le maintien de l'efficacité, y compris sur la qualité de vie, et sur la tolérance à plus long terme (au-delà de 104 semaines), notamment au regard des risques potentiels importants précisés dans le plan de gestion des risques (événements cardiovasculaires majeurs, infections graves, tumeurs malignes et réactions graves d'hypersensibilité).

Toutefois, le plan de gestion des risques prévoit la réalisation d'une étude de tolérance post-AMM, pour évaluer ces risques à long terme (fin en 2034 + rapports intermédiaires).

**Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de SKYRIZI (risankizumab) sur la morbidité par rapport au sécukinumab, toutefois, l'impact supplémentaire en termes de qualité de vie par rapport au sécukinumab et en termes de morbidité et qualité de vie par rapport à l'ixekizumab (anti-IL17), au brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et aux autres anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab) n'est pas démontré.**

**En conséquence, SKYRIZI (risankizumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.**

## 08.6 Programme d'études

Deux études de tolérance post-AMM sont prévues dans le PGR :

- une étude ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du risankizumab à partir d'un registre danois et d'un registre suédois, (rapport final en 2034 + rapports intermédiaires en décembre 2026 et en décembre 2030) ;
- une étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis ayant pour objectif d'évaluer les risques liés à l'utilisation du risankizumab au cours de la grossesse, chez la femme enceinte, à la naissance et chez le nouveau-né (rapport final en octobre 2030).

SKYRIZI (risankizumab) est actuellement développé dans les indications suivantes : le **psoriasis en plaques chez l'enfant**, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, l'hydrosadénite suppurée (Maladie de Verneuil).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

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

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

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

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (SFD, 2019)<sup>9</sup> les formes nécessitant un traitement systémique sont définies de la façon suivante :

- un psoriasis considéré comme « modéré à sévère », défini par un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle ou caractérisée par un score PASI > 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI > 10 ;

---

<sup>9</sup> Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464-483.

- un impact important sur la condition physique et sociale, ou sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;
- un psoriasis localisé mais qui ne peut être contrôlé par un traitement topique et qui est associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plante des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis).

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

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés en 2<sup>ème</sup> ligne. La SFD recommande d'utiliser en premier lieu l'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ ) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/23). Les autres anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab) ou les anti-IL-17 (sécukinumab, ixekizumab) peuvent être ensuite proposés. Ces recommandations ne prennent pas en considération le certolizumab pegol (anti-TNF $\alpha$ ) et les anti-interleukines les plus récents, le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et les anti-IL23 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab). Toutefois, compte tenu des données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au sécukinumab et à l'ixekizumab.

La place de l'aprémilast reste mal définie en l'absence de comparaison directe aux médicaments biologiques mais il montre des résultats très inférieurs à ceux de ces médicaments.

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

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

Jusqu'à ses avis récents de mai 2021, la Commission recommandait que les médicaments biologiques soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

Toutefois, compte tenu<sup>10</sup> :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :
  - chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
    - ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,
    - des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
    - en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,
  - sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,

<sup>10</sup> Voir les avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 relatifs à ces médicaments.

- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,
- la Commission considère désormais que ces spécialités sont des traitements systémiques de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019).
- En conséquence, la Commission s'est autosaisie pour réévaluer le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie de l'ensemble des autres biothérapies dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

**Place de SKYRIZI (risankizumab) dans la stratégie thérapeutique :**

Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOEQ 1, SKYRIZI 75 mg (risankizumab) reste un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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

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

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

► SKYRIZI 75 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie a un effet symptomatique suspensif.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines).

► Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, SKYRIZI 75 mg (risankizumab) reste un traitement réservé aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie mais de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert, malgré l'existence de nombreuses alternatives, du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de la démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbidité par rapport au sécukinumab après 1 an de traitement sans nouveau signal de tolérance par rapport aux données disponibles à la semaine 16 ;
  - de la démonstration d'un impact en termes de qualité de vie versus placebo et ustekinumab à court terme (16 semaines) ;

mais :

- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbidité en traitement d'induction (semaine 16) versus sécukinumab (démonstration d'une non-infériorité) ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité par rapport aux anti-interleukines plus récents (anti-IL17/anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23) ;
- des doutes sur la transposabilité des résultats en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance (risques immunogène, cancérigène et cardiovasculaire), faute de données à long terme au-delà d'un an pour l'efficacité, de 16 semaines pour la qualité de vie et de 2 ans pour la tolérance ;
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes d'organisation des soins, de parcours de soin et de vie du patient en dépit d'un schéma d'administration allégé toutes les 12 semaines ;

SKYRIZI 75 mg (risankizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des médicaments biologiques qui n'ont pas été inclus dans l'étude observationnelle PSOBIOTEQ 1, le service médical rendu par SKYRIZI 75 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie, reste :**



- **important** dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères, définies par :
  - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
  - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- **insuffisant** dans les autres formes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, uniquement dans les formes chroniques sévères, définies par :

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

La Commission maintient un avis défavorable au remboursement dans les autres formes de psoriasis en plaques de l'adulte.

La Commission réévaluera le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie des anti-interleukines dont SKYRIZI (risankizumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab (COSENTYX) à la semaine 52 en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 (2<sup>ème</sup> co-critère de jugement principal avec gestion de l'inflation du risque  $\alpha$  liée à la multiplicité des tests) avec une quantité d'effet particulièrement importante et cliniquement pertinente (différence absolue de 30 % de répondeurs) dans l'étude IMMerge de phase III ;
- de la démonstration, dans cette même étude, de la supériorité du risankizumab par rapport au sécukinumab sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués à la semaine 52 (réponses PASI 75, PASI 100 et sPGA = 0 ou 1) avec également une différence importante entre les traitements ;
- de la supériorité initialement démontrée du risankizumab par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) et l'ustekinumab (STELARA) avec des différences cliniquement pertinentes en termes de pourcentage de disparition complète ou presque complète des lésions (sPGA = 0 ou 1) et de pourcentage de réponses PASI 90 après 16 semaines (co-critères de jugement principaux) ainsi que du maintien de cette supériorité jusqu'à la semaine 52 ;
- d'un profil de tolérance comparable à celui des autres anti-interleukines ;

malgré :

- l'absence de démonstration d'une supériorité versus secukinumab à la semaine 16 dans l'étude IMMerge, seule la non-infériorité ayant été démontrée en termes de réponse PASI 90 (1<sup>er</sup> co-critère de jugement principal) ;
- l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire du risankizumab par rapport au sécukinumab en termes de qualité de vie (l'impact sur la qualité de vie a été démontré versus placebo uniquement à la semaine 16) ;
- la réalisation de l'étude IMMerge en simple aveugle (évaluateur masqué) ;

- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines) et de qualité de vie au-delà de 16 semaines ;

SKYRIZI 75 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport à COSENTYX (sécukinumab), chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

## 010.3 Population cible

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la population cible de SKYRIZI (risankizumab) précédemment estimée par la Commission de la Transparence (avis du 23 octobre 2019).

# 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

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

### ► Demande particulière inhérente à la prise en charge

La Commission recommande le maintien du statut de Médicament d'exception.

### ► Recommandation d'utilisation

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité avec le risankizumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

### ► Portée de l'avis

Les conclusions du présent avis s'appliquent à SKYRIZI 150 mg (risankizumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli (évalué par la Commission le 2 juin 2021 pour une demande d'inscription).

### ► Autres recommandations

Dans un objectif continu d'amélioration des pratiques et d'optimisation de la stratégie thérapeutique dans le psoriasis, la Commission encourage la génération de données en vie réelle pour le suivi de toutes les biothérapies, y compris SKYRIZI (risankizumab), utilisées dans cette maladie via la cohorte française PSOBIOTEQ.

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude observationnelle de tolérance à long terme menée dans le cadre du Plan de gestion des risques (rapports intermédiaires et rapport final en 2024).

La Commission rappelle qu'elle réévaluera le périmètre de remboursement et la place dans la stratégie des anti-interleukines dont SKYRIZI (risankizumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 29/01/2021 Date d'examen et d'adoption : 07/07/2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Association France Psoriasis)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie B/2 seringues préremplies + 2 compresses d'alcool (CIP : 34009 301 748 8 3)
<b>Demandeur</b>	Laboratoire ABBVIE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	26/04/2019 (procédure centralisée) PGR
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Médicament d'exception
<b>Code ATC</b>	L04AC18

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

## Références bibliographiques des méta-analyses ayant comparé les médicaments du psoriasis en plaques

1. Bai F, Li GG, Liu Q, et al. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019 Sep 10;2019:2546161.
2. Witjes H, Khatri A, Diderichsen PM, et al. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107:435-442.
3. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One.* 2019 Aug 14;14:e0220868.
4. Xu S, Zhang X, Pan M, et al. Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019;75:105841.
5. Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, et al. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2020 Jun 20.
6. Warren RB, See K, Burge R, et al. Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10:73-86.
7. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, et al. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat.* 2020;2:1-15
8. Gottlieb AB, Saure D, Wilhelm S, et al. Indirect comparisons of ixekizumab versus three interleukin-23 p19 inhibitors in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis - efficacy findings up to week 12. *J Dermatolog Treat.* 2020;7:1-8.
9. Tada Y, Watanabe R, Noma H, et al. Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2020;99:53-61
10. Shi J, Xu J, Chen Y. A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;10:e13802.