



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 MARS 2022

risankizumab

SKYRIZI 75 mg et 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
SKYRIZI 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, notamment en cas de localisation unique

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En 2^{ème} ligne de traitement de fond, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux csDMARD, des traitements de fond biologiques ou biothérapies (bDMARD) ainsi que des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étaNERcept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non),
- un inhibiteur de l'interleukine 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne, néanmoins la Commission a recommandé que ces derniers soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version ne font plus de hiérarchie entre ces traitements. Elles évoquent néanmoins un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Les recommandations de la SFR précisent quant à elles que les anti-TNF et les anti-IL17 doivent être privilégiés en 1^{ère} intention dans certains cas (les anti-TNF doivent être privilégiés en cas de MICI ou d'uvéite tandis qu'il faut préférer les anti-IL17 en cas d'atteinte cutanée associée).

De plus, deux inhibiteurs de Janus Kinase (anti-JAK, appartenant aux tsDMARD), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont également disponibles dans le RP en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Tout comme pour les anti-interleukines, la Commission a considéré que les anti-TNF devaient être privilégiés à ce stade de la maladie compte tenu de l'absence d'étude comparative. La place des anti-JAK se situe donc en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3^{ème} ligne). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (anti-interleukines) ne pouvait être précisée. Les recommandations de l'EULAR, indiquent que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place du médicament

SKYRIZI (risankizumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne et plus après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement de fond conventionnel.

Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire,

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de SKYRIZI (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe du risankizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le risankizumab par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

La Commission rappelle également qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	SKYRIZI, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).
SMR	MODERE
ASMR	En l'absence de données comparatives directes <i>versus</i> les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que SKYRIZI (risankizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.
ISP	SKYRIZI (risankizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SKYRIZI (risankizumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne et plus après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement de fond conventionnel.</p> <p>Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF, - du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003), - de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de SKYRIZI (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).</p> <p>En l'absence de comparaison directe du risankizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.</p>
Population cible	Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de SKYRIZI (risankizumab) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.</p> <p>► Recommandations particulières Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le risankizumab par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>La Commission rappelle également qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **SKYRIZI (risankizumab), 75 et 150 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 15/11/2021 dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux.

Cette indication correspond à la 2^{ème} ligne de traitement et plus après échec d'un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD¹) c'est-à-dire les traitements ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie. Selon la nomenclature adoptée par l'EULAR dans ses recommandations², les DMARD peuvent être classés en 3 catégories :

- Les « conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs » (csDMARD) ou traitements de fond classiques obtenus par synthèse chimique ;
- Les « biological DMARD » (bDMARD) ou traitements de fond biologiques qui sont issus du vivant et ciblant différentes cytokines ;
- Les « targeted synthetic DMARD » (tsDMARD) ou traitements de fond de synthèse ciblés concernant les nouveaux agents chimiques de type anti-enzymes.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie sélectivement et avec une forte affinité à la sous-unité p19 de l'interleukine-23 (IL23). En empêchant la liaison de l'IL-23 à son récepteur, le risankizumab inhibe la voie de signalisation cellulaire de l'IL-23 et la libération des cytokines pro-inflammatoires³.

SKYRIZI (risankizumab) a déjà été évalué à deux reprises par la Commission dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Dans son dernier avis de réévaluation⁴, la Commission lui a octroyé une service médical rendu (SMR) important uniquement dans les formes chroniques sévères et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à COSENTYX (sécukinumab).

A noter que SKYRIZI (risankizumab) est le second anti-IL23 évalué par la Commission de la Transparence dans cette indication après le guselkumab (TREMIFYA), évalué le 19 mai 2021 (SMR modéré, ASMR V dans la stratégie thérapeutique, absence d'ISP)⁵.

02 INDICATIONS

« Psoriasis en plaques

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

Rhumatisme psoriasique

Skyrizi, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). »

¹ Disease-modifying antirheumatic drugs

² Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:700–712.

³ EMA. SKYRIZI : EPAR - Product Information. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf

⁴ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 7 juillet 2021 ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19114_SKYRIZI_REEVAL_ASMR_Pso_PIC_Avisd%C3%A9f_CT19114.pdf

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour TREMFYA (guselkumab) du 19 mai 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19117_TREMFYA_RP_PIC_EI_AvisDef_CT19117.pdf

03 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose recommandée est de 150 mg administrée en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4, puis toutes les 12 semaines (soit sous la forme de deux injections de 75 mg en seringues préremplies ou d'une injection de 150 mg en un stylo prérempli ou seringue préremplie).

Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients atteints de psoriasis en plaques 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

[...]

Mode d'administration

Skyrizi est administré par injection sous-cutanée.

L'injection doit être administrée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients ne doivent pas s'injecter dans des zones où la peau est sensible, présente une ecchymose, un érythème, une induration ou des lésions psoriasiques.

Les patients peuvent s'injecter eux-mêmes Skyrizi après avoir été formés à la technique d'injection sous-cutanée. Les patients doivent être informés de la nécessité de lire les « Instructions d'utilisation » figurant dans la notice avant l'administration.

Seul un professionnel de santé ou un aidant peut administrer Skyrizi dans la partie supérieure externe du bras.

Skyrizi 75 mg, solution injectable en seringue préremplie

Le contenu des deux seringues préremplies doit être injecté afin d'administrer la dose complète de 150 mg. Les deux injections doivent être pratiquées dans des zones anatomiques différentes. »

04 BESOIN MEDICAL

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondyloarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale, des enthésites et/ou des dactylites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanée (psoriasis cutané et/ou unguéal), des uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La maladie évolue par poussées, séparées de périodes de rémission. Avec le temps et en l'absence de traitement, l'inflammation persistante des articulations provoque des déformations progressives pouvant entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins important en fonction du degré des douleurs, de l'enraidissement et de la déformation des articulations.

En France, la maladie touche 0,19 % de la population adulte⁶. Elle affecte particulièrement les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale⁷.

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022⁸, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, notamment en cas de localisation unique

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En 2^{ème} ligne de traitement de fond, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux csDMARD, des traitements de fond biologiques ou biothérapies (bDMARD) ainsi que des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non),
- un inhibiteur de l'interleukine 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne, néanmoins la Commission a recommandé que ces derniers soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version² ne font plus de hiérarchie entre ces traitements. Elles évoquent néanmoins un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Les recommandations de la SFR⁸ précisent quant à elles que les anti-TNF et les anti-IL17 doivent être privilégiés en 1^{ère} intention dans certains cas (les anti-TNF doivent être privilégiés en cas de MICI ou d'uvéïte tandis qu'il faut préférer les anti-IL17 en cas d'atteinte cutanée associée).

⁶ Saraux A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005;64(10):1431-5.

⁷ Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur. 2007;14-246-A-10.

⁸ Wendling D et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. Joint Bone Spine 2022; 89 (3).

De plus, deux inhibiteurs de Janus Kinase (anti-JAK, appartenant aux tsDMARD), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont également disponibles dans le RP en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Tout comme pour les anti-interleukines, la Commission a considéré que les anti-TNF devaient être privilégiés à ce stade de la maladie compte tenu de l'absence d'étude comparative. La place des anti-JAK se situe donc en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3^{ème} ligne). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (anti-interleukines) ne pouvait être précisée. Les recommandations de l'EULAR², indiquent que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Le besoin médical dans le traitement du RP est donc actuellement partiellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI (risankizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients adulte atteints de rhumatisme psoriasique (RP) actif qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD), soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement.

05.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement du RP actif chez les adultes, qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD sont décrits dans le tableau 1.

Parmi ces comparateurs on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements du fond conventionnels non-biologiques (2^{ème} ligne ou plus)**
 - Biothérapies
 - quatre anti-TNF α par voie SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), étanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI)
 - un anti-TNF α par voie IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires)
 - un anti-IL12/23 par voie IV et SC : ustékinumab (STELARA),
 - deux anti-IL17 par voie SC : sécukinumab (COSENTYX) et TALTZ (ixékizumab)
 - un anti-IL23 par voie SC : guselkumab (TREMIFYA)
 - Thérapies ciblées synthétiques :
 - deux anti-JAK par voie orale : tofacitinib (XELJANZ) et upadacitinb (RINVOQ)
- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3^{ème} ligne ou plus)**
 - un inhibiteur de PDE4 par voie orale : aprémilast (OTEZLA).

Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI (risankizumab) dans le RP

Spécialité DCI Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anti-TNFs						
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> <i>et ses biosimilaires</i>	Non	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	29/10/2003 (Inscription)	Important (Avec ISP)	ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.	Oui
			26/06/2019 (Renouvellement d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> <i>et ses biosimilaires</i>	Non	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/2005 (Inscription)	Important (Avec ISP)	HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.	Oui
			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)		Sans objet	
REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> <i>et ses biosimilaires</i>	Non	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	26/04/2006 (Inscription)	Important (Avec ISP)	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX.	Oui
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma SA</i>	Non	CIMZIA, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	01/10/2014 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).	Oui
			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	

<p>SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i></p>	<p>Non</p>	<p>SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.</p>	<p>01/02/2012 (Inscription)</p>	<p>Important (Pas d'ISP)</p>	<p>La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de rhumatisme psoriasique.</p>	<p>Oui</p>
<p>Inhibiteurs d'interleukines</p>						
<p>STELARA (ustékinumab) anti-IL 12 et 23 <i>Janssen-Cilag</i></p>	<p>Non</p>	<p>STELARA, seul ou en association avec le MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p>	<p>15/10/2014 (Inscription)</p>	<p>Modéré (Pas d'ISP)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.</p>	<p>Oui</p>
<p>COSENTYX (sécukinumab) anti-IL-17 <i>Novartis Pharma</i></p>	<p>Non</p>	<p>COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismeaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate</p>	<p>22/06/2016 (Inscription)</p>	<p>Modéré (Pas d'ISP)</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond), - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et, - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et</p>	<p>Oui</p>

					certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.	
TALTZ (ixékizumab) Anti IL17A <i>Lilly</i>	Non	TALTZ seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	04/04/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	En l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
TREMFYA (guselkumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	TREMFYA, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	19/05/2021 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	En l'absence de données comparatives directes versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la Transparence considère que TREMFYA 100 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4						
OTEZLA (aprémilast) <i>Celgene</i>	Non	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015 (Inscription)	<u>Insuffisant</u> en monothérapie <u>Faible</u> en association quand bDMARD non envisagé (Pas d'ISP)	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	Oui
Inhibiteurs de Janus Kinase						
XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.	05/12/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
RINVOQ (upadacitinib) <i>Abbvie</i>	Non	RINVOQ est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate	19/05/2021 (inscription)	Important (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017 dans le traitement, seul ou en association avec le MTX, du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant à ce jour aucune demande de prise en charge n'a été sollicitée par le laboratoire dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales⁷.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SKYRIZI (risankizumab) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs DMARD sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité SKYRIZI (risankizumab) ne dispose pas d'AMM aux Etats-Unis dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

► 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
Royaume-Uni	En cours	N/A
Allemagne	En cours	N/A
Pays-Bas	En cours	N/A
Belgique	En cours	N/A
Espagne	En cours	N/A
Italie	En cours	N/A

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SKYRIZI (risankizumab) repose principalement sur 2 études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées versus placebo et menées en double aveugle :

- **L'étude KEEPSAKE-1⁹**, réalisée chez 964 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (csDMARD) et naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD) ;

⁹ Kristensen LE, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. Ann Rheum Dis. 2022; 81(2): 225-231.

- L'étude **KEEPSAKE-2¹⁰**, réalisée chez 443 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs csDMARD et dont la moitié étaient en échec à au moins un bDMARD.

Par ailleurs, le laboratoire a déposé les résultats d'une comparaison indirecte qui avait pour objectif de comparer l'efficacité du risankizumab par rapport aux guselkumab (TREMIFYA) chez des patients atteints de RP actif, précédemment traités par un bDMARD (3^{ème} ligne et plus).

07.1 Efficacité

7.1.1 Méthodes

	Patients naïfs de bDMARD	Patients prétraités ou non par bDMARD
Références	KEEPSAKE-1 (M16-011)	KEEPSAKE-2 (M15-998)
Clinicaltrials.gov	NCT03675308	NCT03671148
Type d'étude	Etudes de phase III de supériorité, multicentriques, internationales, randomisées, contrôlées <i>versus</i> placebo, menées en double aveugle et en groupes parallèles.	
Objectifs Principaux de l'étude	Démontrer la supériorité du risankizumab (à la posologie de 150 mg administrée en injection SC aux semaines 0, 4, puis Q12W), par rapport au placebo, en termes d'efficacité sur les manifestations du RP.	
Date et durée de l'étude	Début de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 25/03/2019 Date d'extraction des données pour l'analyse principale (semaine 24) : 02/11/2020 Date d'extraction pour l'analyse actualisée lors de la phase d'extension en ouvert (semaine 52) : 19/04/2021	Début de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 07/03/2019 Date d'extraction des données pour l'analyse principale (semaine 24) : 02/11/2020 Date d'extraction pour l'analyse actualisée lors de la phase d'extension en ouvert (semaine 52) : 19/04/2021
Cadre et lieu de l'étude	Etude conduite dans 186 centres dans 38 pays (dont 0 centre en France)	Etude conduite dans 99 centres dans 22 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adultes (≥ 18 ans) - Diagnostic de RP selon les critères CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) de 2006 depuis ≥ 6 mois - Nombre d'articulations douloureuses ≥ 5/68 et nombre d'articulations gonflées ≥ 5/66 - Psoriasis en plaques active avec au moins une plaque psoriasique d'un diamètre ≥ 2 cm ou présence de psoriasis unguéal - ≥ 1 érosion à la radiographie ou protéine C-réactive ultrasensible (hs-CRP) ≥ 3,0 mg/L - Réponse inadéquate (= manque d'efficacité après 12 semaines de traitement minimum à la dose maximale tolérée) ou intolérance/contre-indication à au moins un csDMARD (+/- un ou deux bDMARD pour 50 % des patients de l'étude KEEPSAKE-2) - Traitements en cours ≤ 2 csDMARD pendant ≥ 12 semaines et à une dose stable pendant ≥ 4 semaines avant l'inclusion. 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par un bDMARD (uniquement pour l'étude KEEPSAKE-1) - Traitements concomitants par > 2 csDMARD autres que le MTX, le sulfasalazine, le léflunomide, l'aprémilast, l'hydroxychloroquine, le bucillamine, l'iguratimod ou la cyclosporine A et l'association MTX + léflunomide - Infection ou antécédents d'infection - Anomalies biologiques hépatiques, hématologiques ou rénale Utilisation concomitante suivants pour le psoriasis avant l'inclusion : rétinoïdes oraux (4 semaines avant l'inclusion), fumarates (une semaine avant l'inclusion), psoralènes et ultraviolet A (PUVA) (4 semaines avant l'inclusion), ultraviolet A (UVA) et ultraviolet B (UVB) (2 semaines avant l'inclusion) et traitements topiques, (2 semaines avant l'inclusion), à l'exception des émoullients avec un pH neutre, les traitements anti-démangeaisons et les corticostéroïdes 	

¹⁰ Östör A, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. Ann Rheum Dis 2022; 81: 351–358.

KEEPSAKE-1 et KEEPSAKE-2			
Période de sélection	Période 1 (24 semaines) : Phase en double-aveugle	Période 2 (184 semaines) : Phase d'extension en ouvert	Période 3 (20 semaines) : Phase de suivie
Schéma de l'étude			
	Chacune des deux études se décomposait de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> - Période de sélection de 35 jours - Période 1 (Semaine 0 à 24) : 24 semaines en double aveugle, contrôlée versus placebo - Période 2 (S24 à S208) : période d'extension à long terme en ouvert dans laquelle les patients éligibles recevaient tous du risankizumab - Période 3 (S208 à S228) : période de suivi avec une visite 12 semaines après la dernière dose du médicament étudié + appel téléphonique supplémentaire 8 semaines plus tard et 20 semaines après la dernière dose de médicament de l'étude, afin de déterminer la tolérance 		
Randomisation et traitements étudiés	Groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> • Risankizumab 150 mg (2 injections de 75 mg) par voie SC à S0, S4 puis toutes les 12 semaines (Q12W) • Placebo par voie SC à S0, S4 et Q12W 		
Randomisation	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le risankizumab ou le placebo. La randomisation était centralisée et stratifiée selon : <ul style="list-style-type: none"> - L'atteinte de la surface corporelle du psoriasis ($\geq 3\%$ versus $< 3\%$), - l'utilisation à l'inclusion d'au moins un csDMARD (0 versus ≥ 1), - la présence de dactylites (oui versus non) - et la présences d'enthésites (oui versus non). 	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le risankizumab ou le placebo. La randomisation était centralisée et stratifiée selon : <ul style="list-style-type: none"> - L'atteinte de la surface corporelle du psoriasis ($\geq 3\%$ versus $< 3\%$), - l'utilisation à l'inclusion d'au moins un csDMARD (0 versus ≥ 1), - le nombre de bDMARD antérieur (0 versus ≥ 1). 	
Traitements concomitants	En dehors des médicaments cités dans les critères de non-inclusion, les patients pouvaient concomitamment recevoir les traitements suivants : AINS, paracétamol, antalgiques de palier II et corticostéroïdes par voie orale ou inhalée à dose stable jusqu'à la semaine 36.		
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients avec une réponse ACR20¹¹ à S24		
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	<u>Dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole :</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du HAQ-DI¹² à S24 2. PASI 90¹³ à S24 (pour les patients ayant une surface corporelle (BSA) $\geq 3\%$ à l'inclusion) 3. Taux de répondeurs ACR20 à S16 4. Pourcentage de répondeurs MDA¹⁴ à S24 5. Variation du score mNAPSI¹⁵ à S24 	<u>Dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole :</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation du score HAQ-DI à S24 2. Taux de répondeurs PASI90 à S24 (pour les patients avec un score BSA $\geq 3\%$ à l'inclusion) 3. Taux de répondeurs ACR20 à S16 4. Taux de répondeurs MDA à S24 	

¹¹ Le score ACR (*American College of Rheumatology*) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans le rhumatisme psoriasique. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD sur 78), le nombre d'articulations gonflées ou synovites (NAG sur 76), la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique. La réponse ACR 20 correspond à : au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion du nombre NAD et du NAG et au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion sur au moins 3 des 5 paramètres suivants : la douleur évaluée par le patient (Echelle Visuelle Analogique - EVA) ; l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA) ; l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA) ; le statut fonctionnel mesuré par le score HAQ-DI ; l'inflammation biologique, mesurée par le dosage de la CRP.

¹² Score du *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

¹³ PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) : indice composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et de la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieurs et supérieurs). Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Une réponse PASI 90 traduit une diminution d'au moins 90 % (disparition complète des lésions psoriasiques) du score PASI initial.

¹⁴ Activité minimale de la maladie (*Minimal Disease Activity*)

¹⁵ *Modified Nail Psoriasis Severity Index*.

	<p>6. Variation du score PGA-F¹⁶ à S24</p> <p>7. Résolution des enthésites à S24 (LEI¹⁷ = 0) (analyse groupée à partir des études KEEPSAKE-1 et KEEPSAKE-2)</p> <p>8. Résolution des dactylites à S24 (LDI¹⁸ = 0) (analyse groupée à partir des études KEEPSAKE-1 et KEEPSAKE-2)</p> <p>9. Variation du score PsA-mTSS¹⁹ à S24</p> <p>10. Variation du score SF-36 PCS²⁰ à S24</p> <p>11. Variation du score FACIT-F²¹ à S24</p>	<p>5. Variation du score SF-36 PCS à S24</p> <p>6. Variation du score FACIT-F à S24</p>
<p>Calcul du nombre de patients nécessaires</p>	<p>Afin de détecter, avec une puissance d'au moins 90 % et un niveau de significativité de 0,05, une différence de 25 % du pourcentage de répondeurs ACR20 (en supposant un pourcentage de répondeurs de 35,7 % sous placebo), et en prenant en compte un taux de sortie d'étude de 10 %, 880 patients étaient nécessaires.</p>	<p>Afin de détecter, avec une puissance d'au moins 90 % et un niveau de significativité de 0,05, une différence de variation de 0,24 du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion entre les deux groupes (- 0,37 dans le groupe risankizumab vs - 0,13 dans le groupe placebo), et en prenant en compte un taux de sortie d'étude de 10 %, 420 patients étaient nécessaires.</p> <p>A noter que cette taille d'échantillon permettait également de détecter une différence entre les deux bras de 20 % sur le taux de répondeurs ACR20 (en supposant un taux de répondeurs de 35 % sous placebo) avec une puissance d'environ 90%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Population FAS</i> : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'essai dont le traitement alloué a été administré après la randomisation. L'évaluation de l'efficacité a été effectuée dans cette population ▪ <i>Population Per-Protocol (PP)</i> : correspond à l'ensemble des patients de la population FAS, sans déviation majeure au protocole ▪ <i>Population de tolérance</i> : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'essai dont le traitement alloué a été administré après la randomisation (identique à la population FAS). Les analyses de tolérance ont été effectuées dans cette population <p><u>Analyses des critères de jugement</u></p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population FAS (et sur la population PP dans le cadre d'analyses de sensibilité).</p> <p>Pour les variables binaires, des comparaisons par paires entre le bras traité par risankizumab et le bras placebo ont été effectuées au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), en tenant compte des principaux facteurs de stratification. La méthode d'imputation des non répondeurs intégrant l'imputation multiple pour traiter les données manquantes dues à la COVID-19 (NRI-C) a été utilisée pour les données manquantes ²².</p> <p>Les variables continues ont été analysées avec la méthode d'imputations multiples (<i>Mixed Effect Model Repeated Measures</i>, MMRM).</p> <p>Dans l'étude KEEPSAKE-1, le score PsA-mTSS a été évalué par ANCOVA avec une extrapolation linéaire pour les données manquantes.</p> <p>Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des critères de stratification</p> <p>Il n'a pas été réalisé de test statistique pour l'analyse de l'efficacité durant la phase d'extension ; seules des statistiques descriptives et des IC_{95%} sont présentées.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité des tests</u></p> <p>Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque α due à la multiplicité des tests. L'ordre de la séquence hiérarchique est précisé ci-dessus.</p>	

¹⁶ Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis.

¹⁷ Indice de Leeds pour les enthésites (*Leeds Enthesitis Index*)

¹⁸ Indice de Leeds pour les dactylites (*Leeds Dactylitis Index*)

¹⁹ Score de Sharp modifié par van der Heide

²⁰ *Short Form 36 - Physical Component Scale*

²¹ *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*

²² Imputation des non-répondeurs intégrant l'imputation multiple pour traiter les données manquantes dues à la COVID-19 (NRI-C). Les patients ayant manqué une visite d'évaluation programmée pour des raisons autres que la pandémie de COVID-19 ont été considérés comme des non-répondeurs par imputation. De la même manière, les patients ont été considérés comme des non-répondeurs après l'introduction de médicaments concomitants pour le RP ou d'un traitement de secours qui pourraient avoir un impact significatif sur l'évaluation de l'efficacité. Les données manquantes dues à une infection par la COVID-19 ou à des restrictions logistiques liées à la pandémie COVID-19 ont été traitées par imputation multiple.

Tous les critères de jugement inclus dans cette séquence hiérarchique ont été testés avec un risque alpha de 5 %. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était interrompue et les critères de jugement suivants étaient considérés comme exploratoires.

7.1.2 Résultats

7.1.2.1 Etude KEEPSAKE-1 : patients naïfs de bDMARD

► Effectifs

Au total, 964 patients ont été randomisés dans l'étude KEEPSAKE-1 et ont reçu au moins une dose de traitement, constituant ainsi la population FAS, 483 dans le groupe risankizumab 150 mg et 481 dans le groupe placebo.

Parmi ceux-ci, 940 patients (97,5 %), 473 dans le groupe risankizumab et 467 dans le groupe placebo, ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 24 semaines et ont intégré la phase d'extension en ouvert de 184 semaines. Les principales raisons de l'arrêt de l'étude étaient le retrait du consentement (4 patients dans le groupe risankizumab et 6 patients dans le groupe placebo) et un événement indésirable (2 patients dans le groupe risankizumab et 3 patients dans le groupe placebo).

Parmi ces 940 patients, 869 (92,4 %) étaient toujours sous traitement à la date de l'analyse actualisée (19/04/2021) à 52 semaines. Au total parmi les patients ayant terminé l'étude, 25 patients avaient retiré leur consentement, 20 patients avaient obtenu une amélioration de < 20 % du nombre d'articulation gonflées et douloureuse par rapport à l'inclusion, 8 patients avaient présenté une réponse insuffisante et 6 patients un événement indésirable.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEEPSAKE-1

	Groupe risankizumab (N = 483)	Groupe placebo (N = 481)	Total (N = 964)
Age, ans			
Moyenne (ET)	51,3 (12,21)	51,2 (12,10)	51,3 (12,15)
Médiane (min ; max)	52,0 (20 ; 85)	52,0 (22 ; 79)	52,0 (20 ; 85)
< 65 ans	414 (85,7)	408 (84,8)	822 (85,3)
≥ 65 ans	69 (14,3)	73 (15,2)	142 (14,7)
Sexe, n (%)			
Homme	252 (52,2)	234 (48,6)	486 (50,4)
IMC (kg/m²), n (%)			
< 25	82 (17,0)	89 (18,5)	171 (17,7)
≥ 25 à < 30	167 (34,6)	178 (37,0)	345 (35,8)
≥ 30	234 (48,4)	214 (44,5)	448 (46,5)
Ancienneté de la maladie			
Moyenne (ET)	7,14 (6,983)	7,09 (7,711)	7,12 (7,351)
Médiane (min ; max)	4,86 (0,4 ; 35,1)	4,50 (0,3 ; 56,2)	4,66 (0,3 ; 56,2)
Score DAS28-CRP			
Moyenne (ET)	4,90 (1,005)	4,92 (0,951)	4,91 (0,978)
Médiane (min ; max)	4,89 (1,5 ; 7,6)	4,86 (2,2 ; 7,8)	4,89 (1,5 ; 7,8)
Incapacité fonctionnelle, HAQ-DI			
Moyenne (ET)	1,15 (0,664)	1,17 (0,651)	1,16 (0,658)
Médiane	1,13	1,25	1,13
Atteinte axiale, n (%)			
Oui	94 (19,5)	95 (19,8)	189 (19,6)
Présence d'enthésites (LEI > 0), n (%)			
Oui	297 (61,5)	290 (60,3)	587 (60,9)
Présence de dactylites (LDI > 0), n (%)			
Oui	148 (30,6)	147 (30,6)	295 (30,6)
Surface corporelle atteinte (BSA), n (%)			
< 3%	210 (43,5)	209 (43,5)	419 (43,5)
≥ 3%	273 (56,5)	272 (56,5)	545 (56,5)
Activité et sévérité du psoriasis (uniquement chez les patients avec un BSA ≥ 3%), PASI			
Moyenne (ET)	10,89 (± 10,052)	10,04 (± 10,436)	10,47 (± 10,244)
Médiane	7,20	6,30	6,80

Nombre d'articulations gonflées, SJC66			
Moyenne (ET)	12,1 (± 7,80)	12,2 (± 8,02)	12,2 (± 7,91)
Médiane	9,0	9,0	9,0
Nombre d'articulations douloureuses, TJC68			
Moyenne (ET)	20,8 (± 14,05)	20,5 (± 12,79)	20,6 (± 13,43)
Médiane	17,0	17,0	17,0
Traitements antérieurs			
csDMARD			
0	2 (0,4)	2 (0,4)	4 (0,4)
1	338 (70,0)	311 (64,7)	649 (67,3)
2	105 (21,7)	136 (28,3)	241 (25,0)
≥ 3	38 (7,9)	32 (6,7)	70 (7,3)
Dont MTX	457 (94,6)	468 (97,3)	925 (95,9)

ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; DAS : Disease activity score ; CRP : C-réactive protéine ; BSA : Body Surface Area ; LEI : Leeds Enthesitis Index ; LDI : Leeds Dactylitis Index ; SJC : Swalling Joint count ; TJC : Tender Joint Count ; csDMARD : conventionnels disease-modifying antirheumatic drugs ; MTX : méthotrexate

► Critère de jugement principal : Pourcentage de patients répondeurs ACR20 à 24 semaines (étude KEEPSAKE-1 ; analyse du 02/11/2020 ; population FAS)

A la date de l'analyse principale (02/11/2020), le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la semaine 24 était de 57,3 % (n = 277) dans le groupe risankizumab et de 33,5 % (n = 161) dans le groupe placebo, soit une différence calculée grâce à l'analyse avec imputation des non répondeurs de 24,0 % [IC_{95%} [18,0 ; 30,0] ; p ≤ 0,001) statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 %.

A noter qu'à la date de l'analyse actualisée à 52 semaines (19/04/2021), le pourcentage de patients répondeurs ACR20 était de 78,1 % (n = 338/433) dans le groupe initial risankizumab et de 70,6 % (n = 303/429) dans le groupe initial placebo (analyse des cas observés sans imputation des non répondeurs).

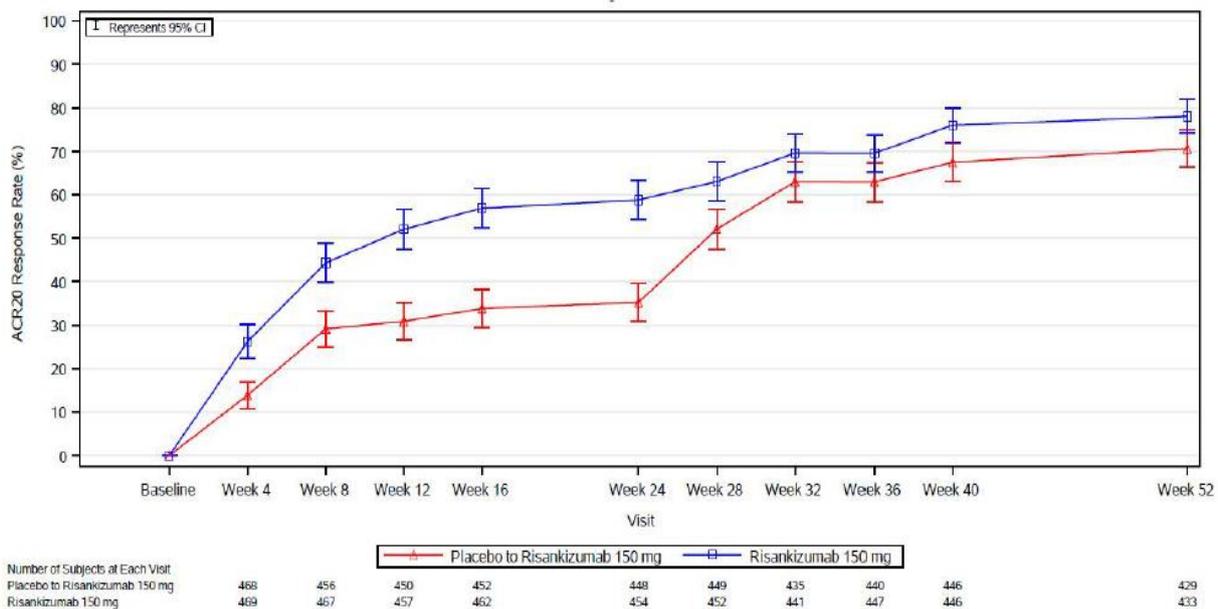


Figure 1. Evolution du score ACR20 de l'inclusion à 52 semaines (étude KEEPSAKE-1 ; population FAS : analyse du 19/04/2021)

► Analyses en sous-groupe

Les analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal étaient prévues au protocole mais ont été menées sans contrôle du risque alpha. Les résultats sont donc considérés comme exploratoire. A titre informatif, les résultats suggèrent la supériorité du risankizumab par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes, y compris selon les facteurs de stratifications à la randomisation, à l'exception des patients asiatiques et des patients de ≥ 65 ans, bien que les effectifs soient faibles.

➤ Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité sur la population *per protocol* a confirmé ces résultats avec une différence de 24,3 % entre les deux groupes (IC_{95%} [18,2 ; 30,5]).

▮ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont synthétisés dans le tableau 3 ci-dessous selon l'ordre hiérarchique préétabli au protocole.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS ; étude KEEPSAKE-1)

	Groupe risankizumab (N = 483)	Groupe placebo (N = 481)
1. Variation du score HAQ-DI à S24		
Nombre de patients, n (%)	482 (99,7)	479 (99,5)
Variation à S24 [IC _{95%}]	- 0,31 [- 0,36 ; - 0,37]	- 0,11 [- 0,16 ; - 0,06]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	- 0,20 [- 0,26 ; - 0,14] ; < 0,001	
2. Pourcentage de patients répondeurs PASI90 à S24 (patients avec score BSA ≥ 3% à l'inclusion)		
Nombre de patients, n (%)	273 (56,5)	272 (56,5)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	52,3 [46,4 ; 58,3]	9,9 [6,4 ; 13,5]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	42,5 [35,6 ; 49,3] ; < 0,001	
3. Pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S16		
Nombre de patients, n (%)	483 (100,0)	481 (100,0)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	56,3 [51,7 ; 60,8]	33,4 [28,9 ; 37,9]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	23,1 [16,8 ; 29,4] ; < 0,001	
4. Pourcentage de patients répondeurs MDA à S24		
Nombre de patients, n (%)	483 (100,0)	481 (100,0)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	25,0 [21,2 ; 28,9]	10,2 [7,5 ; 12,9]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	14,8 [10,2 ; 19,4] ; < 0,001	
5. Variation du score mNAPSI à S24		
Nombre de patients, n (%)	309 (63,9)	338 (70,2)
Variation à S24 [IC _{95%}]	- 9,76 [- 10,95 ; - 8,58]	- 5,57 [- 6,70 ; - 4,44]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	- 4,19 [- 5,70 ; - 2,68] ; < 0,001	
6. Variation du score PGA-F à S24		
Nombre de patients, n (%)	309 (63,9)	338 (70,2)
Variation à S24 [IC _{95%}]	- 0,8 [- 1,0 ; - 0,7]	- 0,4 [- 0,6 ; - 0,3]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	- 0,4 [- 0,6 ; - 0,3] ; < 0,001	
7. Résolution des enthésites à S24 (LEI = 0) (analyse groupée avec l'étude KEEPSAKE-2)		
Nombre de patients, n (%)	444 (92,7)	448 (70,2)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	48,4 [43,8 ; 53,1]	34,8 [30,4 ; 39,2]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	13,9 [7,6 ; 20,2] ; < 0,001	
8. Résolution des dactylites à S24 (LDI = 0) (analyse groupée avec l'étude KEEPSAKE-2)		
Nombre de patients, n (%)	188 (38,9)	204 (42,4)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	68,1 [61,4 ; 74,7]	51,0 [44,1 ; 57,8]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	16,9 [7,5 ; 26,4] ; < 0,001	
9. Variation du score PsA-mTSS à S24		
Nombre de patients, n (%)	458 (94,8)	457 (95,0)
Variation à S24 [IC _{95%}]	0,23 [0,02 ; 0,44]	0,32 [0,11 ; 0,53]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	- 0,09 [- 0,36 ; 0,17] ; NS	
10. Variation du score SF-36 PCS à S24		
Nombre de patients, n (%)	482 (99,7)	477 (99,1)
Variation à S24 [IC _{95%}]	6,52 [5,83 ; 7,20]	3,20 [2,50 ; 3,89]
Différence versus placebo, [IC _{95%}]	3,32 [2,42 ; 4,22]	
11. Variation du score FACIT-Fatigue à S24		
Nombre de patients, n (%)	482 (99,7)	477 (99,1)
Variation à S24 [IC _{95%}]	6,5 [5,6 ; 7,3]	3,9 [3,1 ; 4,7]
Différence versus placebo, [IC _{95%}]	2,6 [1,5 ; 3,7]	

La méthode NRI-C a été utilisée pour les critères binaires. Les variables continues ont été analysées selon un modèle MMRM. Le score PsA-mTSS a été évalué par ANCOVA avec une extrapolation linéaire. NS : non significatif

La supériorité du risankizumab par rapport au placebo a été démontrée, de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 %, sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés n°1 à 8. En raison d'une différence non statistiquement significative sur le critère n° 9 (variation du score mTSS), la séquence hiérarchique a été interrompue et les résultats sur les critères secondaires suivants sont considérés comme exploratoires.

A noter que d'autres critères secondaires non hiérarchisés ont été analysés dans l'étude KEEPSAKE-1. En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ces analyses ne sont pas présentées.

► Traitements concomitants

Au total, dans l'étude KEEPSAKE-1, 63,3 % des patients (65,3 % dans le groupe placebo et 61,3 % dans le groupe risankizumab) étaient traités de façon concomitante par AINS. Par ailleurs, 75,7 % et 65,2 % des patients étaient traités concomitamment par csDMARD et MTX. Les pourcentages entre les groupes étaient similaires.

7.1.2.2 Etude KEEPSAKE-2 : patients prétraités ou non par bDMARD

► Effectifs

Au total, 443 patients ont été randomisés dans l'étude KEEPSAKE-2 et ont reçu au moins une dose de traitement, constituant ainsi la population FAS, 224 dans le groupe risankizumab 150 mg et 219 dans le groupe placebo.

Parmi ceux-ci, 414 patients (93,5 %), 215 dans le groupe risankizumab et 199 dans le groupe placebo, ont terminé la phase de traitement en double aveugle de 24 semaines et ont intégré la phase d'extension en ouvert de 184 semaines. Les principales raisons de l'arrêt de l'étude étaient le retrait du consentement (2 patients dans le groupe risankizumab et 8 patients dans le groupe placebo), une réponse insuffisante au traitement (2 patients dans le groupe risankizumab et 7 patients dans le groupe placebo) et un événement indésirable (2 patients dans le groupe risankizumab et 3 patients dans le groupe placebo).

Parmi ces 414 patients, 382 (92,2 %) étaient toujours sous traitement à la date de l'analyse actualisée (19/04/2021) à 52 semaines. Au total parmi les patients ayant terminé l'étude, 10 patients avaient retiré leur consentement, 6 patients avaient obtenu une amélioration de < 20 % du TJC/SJC par rapport à l'inclusion et 6 patients avaient présenté une réponse insuffisante.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KEEPSAKE-2 (population FAS)

	Groupe risankizumab (N = 224)	Groupe placebo (N = 219)	Total (N = 443)
Age, ans			
Moyenne (ET)	53,1 (12,53)	52,7 (12,64)	52,9 (12,57)
Médiane (min ; max)	53,0 (23 ; 84)	52,0 (24 ; 83)	53,0 (23 ; 84)
< 65 ans	178 (79, 5)	176 (80,4)	354 (79,9)
≥ 65 ans	46 (20,5)	43 (19,6)	89 (20,1)
Sexe, n (%)			
Homme	100 (44,6)	99 (45,2)	199 (44,9)
IMC (kg/m²), n (%)			
< 25	38 (17,0)	38 (17,4)	76 (17,2)
≥ 25 à < 30	68 (30,4)	68 (31,1)	136 (30,7)
≥ 30	118 (52,7)	113 (51,6)	231 (52,1)
Ancienneté de la maladie			
Moyenne (ET)	8,2 (8,24)	8,2 (8,29)	8,2 (8,26)
Médiane (min ; max)	5,5 (0,6 ; 55,7)	5,5 (0,6 ; 59,8)	5,5 (0,6 ; 59,8)
Score DAS28-CRP			
Moyenne (ET)	4,92 (0,984)	4,86 (1,046)	4,89 (1,015)
Médiane (min ; max)	4,91 (2,0 ; 7,3)	4,88 (1,6 ; 7,7)	4,90 (1,6 ; 7,7)
Incapacité fonctionnelle, HAQ-DI			
Moyenne (ET)	1,10 (0,618)	1,13 (0,626)	1,12 (≥0,621)
Médiane	1,13	1,13	1,13
Atteinte axiale, n (%)			
Oui	48 (21,4)	39 (17,8)	87 (19,6)
Présence d'enthésites (LEI > 0), n (%)			
Oui	147 (65,6)	158 (72,1)	305 (68,8)
Présence de dactylites (LDI > 0), n (%)			
Oui	40 (17,9)	57 (26,3)	97 (22,0)
Surface corporelle atteinte (BSA), n (%)			

< 3%	101 (45,1)	100 (45,7)	201 (45,4)
≥ 3%	123 (54,9)	119 (54,3)	242 (54,6)
Activité et sévérité du psoriasis (uniquement chez les patients avec un BSA ≥ 3%), PASI			
Moyenne (ET)	7,74 (6,698)	8,35 (9,942)	8,04 (8,438)
Médiane	5,80	5,50	5,60
Nombre d'articulations gonflées, SJC66			
Moyenne (ET)	13,0 (8,73)	13,6 (8,98)	13,3 (8,85)
Médiane	10,0	10,0	10,0
Nombre d'articulations douloureuses, TJC68			
Moyenne (ET)	22,8 (14,90)	22,3 (13,80)	22,6 (14,35)
Médiane	18,0	20,0	19,0
Traitements antérieurs			
csDMARD			
0	12 (5,4)	11 (5,0)	23 (5,2)
1	88 (39,3)	81 (37,0)	169 (38,1)
2	60 (26,8)	60 (27,4)	120 (27,1)
≥ 3	64 (28,6)	67 (30,6)	131 (29,6)
bDMARD			
0	119 (53,1)	118 (53,9)	237 (53,5)
≥ 1	105 (46,9)	101 (46,1)	206 (46,5)
<i>Dont anti-TNF</i>			
	103 (46,0)	100 (45,7)	203 (45,8)

ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; DAS : Disease activity score ; CRP : C-réactive protéine ; BSA : Body Surface Area ; LEI : Leeds Enthesitis Index ; LDI : Leeds Dactylitis Index ; SJC : Swelling Joint count ; TJC : Tender Joint Count ; csDMARD : conventionnels disease-modifying antirheumatic drugs ; MTX : méthotrexate

► Critères de jugement principal : Pourcentage de patients répondeurs ACR20 à 24 semaines (étude KEEPSAKE-2 ; analyse du 02/11/2020 ; population FAS)

A la date de l'analyse principale (02/11/2020), le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la semaine 24 était de 51,3 % (n = 115) dans le groupe risankizumab et de 26,4 % (n = 58) dans le groupe placebo, soit une différence calculée grâce à l'analyse avec imputation des non répondeurs de 24,5 % [IC_{95%} [15,9 ; 33,0] ; p ≤ 0,001) statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 %.

A noter qu'à la date de l'analyse actualisée à 52 semaines (19/04/2021), le pourcentage de patients répondeurs ACR20 était de 68,6 % (n = 131/191) dans le groupe initial risankizumab et de 67,8 % (n = 122/180) dans le groupe initial placebo (analyse des cas observés sans imputation des non répondeurs).

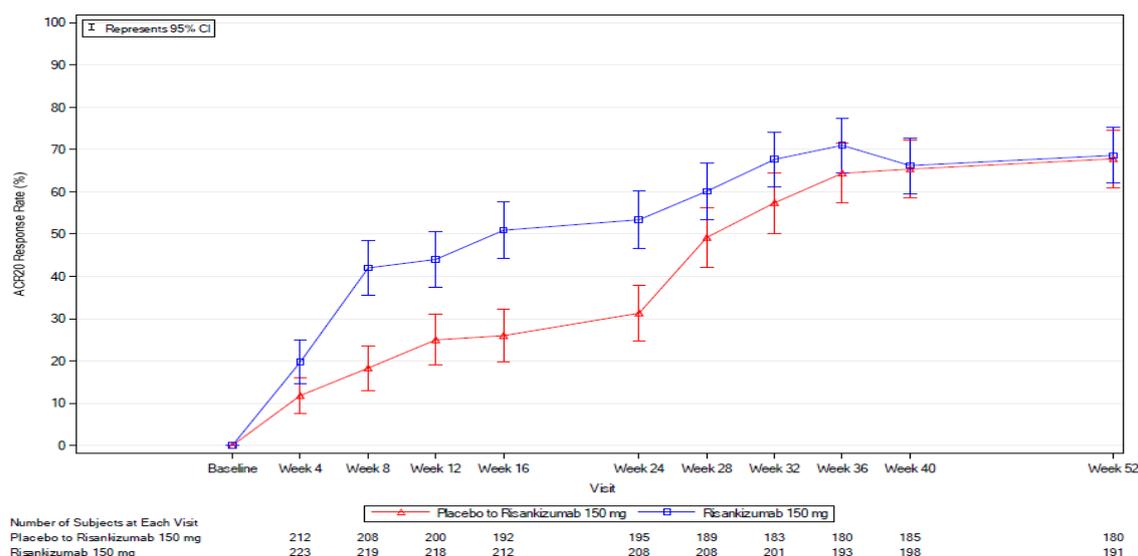


Figure 2. Evolution du score ACR20 de l'inclusion à 52 semaines (étude KEEPSAKE-2 ; population FAS ; analyse du 19/04/2021)

➤ Analyses en sous-groupe

Les analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal ont été menées sans contrôle du risque alpha. Les résultats sont donc considérés comme exploratoire. A titre informatif, les résultats

suggèrent la supériorité du risankizumab par rapport au placebo dans l'ensemble des sous-groupes, y compris selon le statut de traitement antérieur par bDMARD et du traitement concomitant par csDMARD. Les différences intergroupes semblaient néanmoins supérieures chez les patients précédemment traités par bDMARD (45,7 % vs 14,9 % ; $\Delta = 30,7$ %) que chez les patients naïfs de bDMARD (56,3 % vs 36,6 % ; $\Delta = 19,0$ %) ainsi que chez les patients sans traitement concomitant (53,0 % vs 16,0 % ; $\Delta = 37,7$ %) que chez les patients avec un traitement concomitant (50,4 % vs 33,9 % ; $\Delta = 16,0$ %).

➤ Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité sur la population *per protocol* a confirmé ces résultats avec une différence de 24,9 % entre les deux groupe (IC_{95%} [16,1 ; 33,8]).

▮ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont synthétisés dans le tableau 5 ci-dessous selon l'ordre hiérarchique préétabli au protocole.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS ; étude KEEPSAKE-2)

	Groupe risankizumab (N = 224)	Groupe placebo (N = 219)
1. Variation du score HAQ-DI à S24		
Nombre de patients, n (%)	224 (100,0)	219 (100,0)
Variation à S24 [IC _{95%}]	-0,22 [-0,28 ; -0,15]	-0,05 [-0,12 ; 0,02]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	-0,16 [-0,26 ; -0,07] ; < 0,001	
2. Pourcentage de patients répondeurs PASI90 à S24 (patients avec score BSA ≥ 3% à l'inclusion)		
Nombre de patients, n (%)	123 (54,9)	119 (54,3)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	55,0 [46,2 ; 63,9]	10,2 [4,7 ; 15,6]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	44,3 [33,9 ; 54,6] ; < 0,001	
3. Pourcentage de patients répondeurs ACR20 à S16		
Nombre de patients, n (%)	224 (100,0)	219 (100,0)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	48,3 [41,7 ; 54,8]	25,3 [19,4 ; 31,2]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	22,6 [13,9 ; 31,2] ; < 0,001	
4. Pourcentage de patients répondeurs MDA à S24		
Nombre de patients, n (%)	224 (100,0)	219 (100,0)
Taux de répondeurs, (%) [IC _{95%}]	25,6 [19,9 ; 31,4]	11,4 [7,2 ; 15,6]
Différence versus placebo, (%) [IC _{95%}] ; p	14,0 [7,0 ; 21,0] ; < 0,001	
5. Variation du score SF-36 PCS à S24		
Nombre de patients, n (%)	224 (100,0)	219 (100,0)
Variation à S24 [IC _{95%}]	5,87 [4,86 ; 6,88]	2,01 [0,94 ; 3,08]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	3,86 [2,41 ; 5,31] ; < 0,001	
6. Variation du score FACIT-Fatigue à S24		
Nombre de patients, n (%)	224 (100,0)	219 (100,0)
Variation à S24 [IC _{95%}]	4,9 [3,7 ; 6,0]	2,6 [1,4 ; 3,9]
Différence versus placebo, [IC _{95%}] ; p	2,2 [0,6 ; 3,9] ; < 0,009	

La méthode NRI-C a été utilisée pour les critères binaires. Les variables continues ont été analysées selon un modèle MMRM.

La supériorité du risankizumab par rapport au placebo a été démontrée, de façon statistiquement significative au risque d'erreur alpha de 5 %, sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

A noter que d'autres critères secondaires non hiérarchisés ont été analysés dans l'étude KEEPSAKE-2. En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ces analyses ne sont pas présentées.

▮ **Traitements concomitants**

Au total, dans l'étude KEEPSAKE-2, 64,6 % des patients (66,2 % dans le groupe placebo et 62,9 % dans le groupe risankizumab) étaient traités de façon concomitante par AINS. Par ailleurs, 47,9 % des patients (50,1 % dans le groupe placebo et 45,6 % dans le groupe risankizumab) étaient traités concomitairement par MTX.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de RP et traités par risankizumab a été analysée dans les études KEEPsAKE-1 et KEEPsAKE-2 en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés démonstratifs, au travers du score de capacité fonctionnelle HAQ-DI, de la composante physique du questionnaire de qualité de vie générique SF-36 et du score de fatigue FACIT-F.

Les résultats sont présentés dans la rubrique 07.1.2 du présent avis. Ils confirment la supériorité du risankizumab par rapport au placebo en termes de qualité de vie dans l'étude KEEPsAKE-2 (résultats exploratoires dans l'étude KEEPsAKE-1 en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique).

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques KEEPsAKE-1 et 2

Les populations de tolérances étaient constituées de 964 patients dans l'étude KEEPsAKE-1 (483 patients dans le groupe risankizumab et 481 patients dans le groupe placebo) et de 443 patients dans l'étude KEEPsAKE-2 (224 dans le groupe risankizumab et 219 dans le groupe placebo).

Les données de tolérance présentées ci-dessous correspondent aux données à 24 semaines de la phase de traitement en double aveugle (sauf mention contraire).

▸ Evènements indésirables (EI)

Les EI les plus fréquents (rapportés chez ≥ 2 % des patients d'un des deux groupes) étaient :

- Dans l'étude KEEPsAKE-1 (patients naïfs de bDMARD) : les rhinopharyngites (3,3 % dans le groupe risankizumab vs 2,9 % dans le groupe placebo), l'augmentation des ALAT (2,7 % vs 2,1 %), les infections des voies respiratoires supérieures (2,5 % vs 4,2 %), l'augmentation des ASAT (2,1 % vs 1,5 %) et les céphalées (2,1 % vs 1,7 %).
- Dans l'étude KEEPsAKE-2 (patients naïfs ou en échec de bDMARD) : les infections des voies respiratoires supérieures (7,6 % dans le groupe risankizumab vs 5,5 % dans le groupe placebo), l'hypertension artérielle (4,5 % vs 2,7 %), les rhinopharyngites (4,0 % vs 3,7 %), les arthralgies (3,1 % vs 3,2 %) les nausées/vomissements (2,7 % vs 1,8 %), les arthropathies psoriasiques (4,1 % vs 2,7 %), les bronchites (1,8 % vs 2,2 %), les diarrhées (2,3 % vs 2,2 %) et les céphalées (3,7 % vs 2,2 %).

▸ Evènements indésirables graves (EIG)

Dans l'étude KEEPsAKE-1, les EIG ont concerné 12 patients (2,5 %) du groupe risankizumab et 18 patients (3,7 %) du groupe placebo. Les fréquences des EIG étaient similaires entre les groupes. Aucun EIG n'a été rapporté chez plus d'1 patient par groupe à l'exception des pneumonies (2 patients du groupe placebo vs 1 patient du groupe risankizumab).

Dans l'étude KEEPsAKE-2, les EIG ont concerné 9 patients (4,0 %) dans le groupe risankizumab et 12 patients (5,5 %) du groupe placebo. La fréquence des EIG était similaire entre les deux bras. Aucun EIG n'a concerné plus d'un patient dans chacun des deux groupes.

▸ Décès

Dans l'étude KEEPsAKE-1, 1 décès a été rapporté durant les 24 premières semaines de traitement dans le groupe risankizumab chez un patient ayant eu une pyélonéphrite (EI considéré comme non lié au traitement). Un autre décès a été rapporté durant la phase d'extension (décès considéré comme non lié au traitement).

Dans l'étude KEEPsAKE-2, aucun décès n'a été rapporté au cours des 52 semaines de l'étude.

▸ Evènements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Dans l'étude KEEPsAKE-1, 4 patients dans chaque groupe (0,8 %) ont présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Parmi ces EI on note un gonflement du visage, une stéatose

hépatique, une augmentation des ASAT, une augmentation des ALAT et une augmentation de la bilirubine ainsi qu'une pneumonie.

Dans l'étude KEEPsAKE-2, 2 patients du groupe risankizumab (0,9 %) et 5 patients du groupe placebo (2,3 %) ont eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les deux patients du groupe risankizumab ont eu une arthropathie psoriasique considérée comme non liée au traitement.

► Evènements indésirables d'intérêt

Les événements indésirables d'intérêt dans les études KEEPsAKE étaient les événements indésirables cardiaques majeurs (MACE = décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal), les infections graves (y compris tuberculose active, infection opportuniste et zona), les tumeurs, les hypersensibilités, les réactions anaphylactiques graves, les troubles hépatiques et les réactions au site d'injection.

Dans l'étude KEEPsAKE-1, la fréquence des EI d'intérêt au cours des 24 premières semaines de traitement en double aveugle était similaire dans les deux groupes de traitement à l'exception des réactions d'hypersensibilité (3 patients du groupe placebo vs 10 patients du groupe risankizumab) et des troubles hépatiques (21 patients du groupe placebo vs 32 patients du groupe risankizumab). Il s'agissait également des EI d'intérêt les plus fréquents. Par ailleurs 3 patients du groupe risankizumab ont présenté une réaction au site d'injection (vs 0 dans le groupe placebo), aucun patient, quel que soit le bras de traitement, n'a présenté de tuberculose active, d'infection opportuniste (en dehors de la tuberculose et du zona), de réaction anaphylactique et d'événement indésirable cardiaque majeur (MACE).

Dans l'étude KEEPsAKE-2, la fréquence des EI d'intérêt au cours des 24 premières semaines en double aveugle était similaire dans les deux groupes de traitement à l'exception des infections graves (5 patients du groupe placebo vs 2 patients du groupe risankizumab). Parmi les EI le plus fréquents on note les cas d'hypersensibilité (6 patients du groupe risankizumab vs 7 patients du groupe placebo) et les troubles hépatiques (5 patients du groupe risankizumab vs 6 patients du groupe placebo). Un seul patient du groupe risankizumab a présenté un événement de MACE et aucun patient, quel que soit le groupe de traitement, n'a présenté de tuberculose active, d'infection opportuniste (en dehors de la tuberculose et du zona) et de réactions anaphylactiques.

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

Le résumé des risques du PGR de SKYRIZI (risankizumab), version 2.1 du 25 mars 2020, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Evènements indésirables cardiaques majeurs - Infections graves - Tumeurs - Réactions d'hypersensibilité graves
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse - Utilisation chez les patients ayant une hépatite chronique B ou C - Utilisation chez les patients ayant une tumeur active documentée ou suspectée ou un antécédent de tumeur au cours des 5 ans précédant le screening, excepté pour les carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes cutanés ou le cancer du col de l'utérus. - Tolérance à long terme chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère

7.3.3 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance de SKYRIZI (risankizumab) sont également issues du dernier PSUR, postérieur à la dernière évaluation par la Commission de cette spécialité, et couvrant la période 26 septembre 2020 au 25 mars 2021.

Au total, durant cette période :

- L'exposition au risankizumab a été estimée à 39 390 patients-année (pour un exposition cumulée totale depuis sa commercialisation de 87 387 patients-année et pour une exposition cumulative dans le cadre d'essais cliniques de 7 979 patients) ;
- Il a été rapporté 969 effets indésirables non graves et 131 effets indésirables graves via les déclarations spontanées et dans la littérature (pour un total cumulé de 2516 effets indésirables depuis le début de la commercialisation dont 300 graves) ;
- Concernant les EI d'intérêt :
 - o 148 signalements concernant des MACE ont été rapportés (dont 138 signalements en post-commercialisation). Parmi eux, 125 ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère et 3 dans le RP. Durant la phase de post-commercialisation, les MACE les plus fréquemment rapportés concernaient les infarctus du myocarde (18 cas), les accidents vasculaires cérébraux (31 cas) et les occlusions d'une artère coronaire (8 cas). Soixante-deux décès ont été rapportés au cours de cette période.
 - o 261 signalements concernant des infections graves ont été rapportés (dont 209 signalements en post-commercialisation). Parmi eux, 199 ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Durant la phase de post-commercialisation, les infections graves les plus fréquemment rapportées concernaient les pneumonies (33 cas), la COVID-19 (77 cas) et les infections urinaires (11 cas). Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période.
 - o 185 signalements concernant des tumeurs ont été rapportés (dont 173 signalements en post-commercialisation). Parmi eux, 162 ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère et 2 dans le RP. Durant la phase de post-commercialisation, les tumeurs les plus fréquemment rapportées étaient représentées par les cancers de la peau (22 cas), les tumeurs malignes (20 cas) et les carcinomes basocellulaires (16 cas). Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période.
 - o 19 signalements concernant des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportés (dont 18 signalements en post-commercialisation). Parmi eux, 14 ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis modéré à sévère et 1 dans le RP. Durant la phase de post-commercialisation, les réactions d'hypersensibilité graves les plus fréquemment rapportées concernaient les dermatites exfoliatives généralisées (5 cas) et les hypersensibilités au traitement (3 cas). Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette période.
- Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence ;
- Aucune action de sécurité n'a été mise en place ;
- Le document de référence de sécurité (CCDS) a été modifié afin de préciser :
 - o que le profil de sécurité du risankizumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique était cohérent avec celui retrouvé chez les patients atteints de psoriasis ;
 - o le risque d'immunogénicité chez les patients atteints de RP et traités par risankizumab (12, 1 % des patients traités dans les essais cliniques ont développé des anticorps anti risankizumab, mais ces anticorps n'étaient neutralisant pour aucun d'entre eux et n'ont entraîné aucune modification de l'effet du traitement)

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

[...]

Tableau 1 [du RCP] : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
------------------------------	-----------	---------------------

Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ^a
	Fréquent	Dermatophytoses ^b
	Peu fréquent	Folliculite
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue ^d Réactions au site d'injection ^e
^a Inclus: infection de l'appareil respiratoire (virale, bactérienne ou non précisée), sinusite (notamment aiguë), rhinite, rhinopharyngite, pharyngite (notamment virale), angine, laryngite, trachéite ^b Inclus: pied d'athlète, eczéma marginé de Hebra, dermatophytose de la peau glabre, pityriasis versicolor, tinea manuum, onychomycose, infection cutanée fongique ^c Inclus: céphalée, céphalée de tension, céphalée d'origine sinusienne ^d Inclus: fatigue, asthénie ^e Inclus: au niveau du site d'injection : contusion, érythème, hématome, hémorragie, irritation, douleur, prurit, réaction, tuméfaction, induration, éruption cutanée		

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections

Le taux d'infections était de 75,5 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et de 43,0 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique, incluant une exposition prolongée au risankizumab. La majorité des cas étaient non graves et d'intensité faible à modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab. Le taux d'infections graves était de 1,7 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le psoriasis et 2,6 événements pour 100 patients-année pour les études cliniques dans le rhumatisme psoriasique (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

Rhumatisme psoriasique

Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par risankizumab était similaire à celui observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec risankizumab. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test.

Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines lors des essais cliniques dans le psoriasis, des anticorps anti-médicament et anticorps neutralisants développés sous traitement ont été détectés chez respectivement 24 % (263/1 079) et 14 % (150/1 079) des patients évalués.

Chez la plupart des patients atteints de psoriasis, les anticorps anti-risankizumab (anticorps neutralisants inclus) n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance. Parmi les quelques patients (approximativement 1% ; 7/1 000 à la semaine 16 et 6/598 à la semaine 52) avec des dosages d'anticorps élevés (>128), la réponse clinique semblait réduite. L'incidence des réactions au site d'injection était numériquement plus élevée dans le groupe positif aux anticorps anti-médicament comparé au groupe négatif aux anticorps anti-médicaments sur des périodes de traitement à court terme (à 16 semaines : 2,7% vs 1,3%) et à plus long terme (>52 semaines : 5,0% vs 3,3%). Toutes les réactions au site d'injection étaient faibles à modérées, aucune n'a été grave et aucune n'a conduit à l'arrêt du traitement par risankizumab.

Chez les patients traités par risankizumab à la dose clinique recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 semaines lors des essais cliniques dans le rhumatisme psoriasique, des anticorps anti-médicament et des anticorps neutralisants ont été détectés chez respectivement 12,1 % (79/652) et 0 % (0/652) des patients étudiés. Les anticorps anti-risankizumab n'ont pas été associés à des modifications de la réponse clinique ou de la tolérance dans le rhumatisme psoriasique. »

07.4 Autres données

Le laboratoire a également réalisé des comparaisons indirectes qui avaient pour objectif de comparer l'efficacité de SKYRIZI (risankizumab) par rapport à l'autre anti-IL23 disponible, le guselkumab (TREMIFYA).

Il est cependant à noter que l'objectif initial était de réaliser une méta-analyse en réseau (*NMA – Network Meta-Analysis*) permettant de comparer l'efficacité et la tolérance du risankizumab à celles de l'ensemble des traitements de fond (biologiques et synthétiques ciblés) disponibles. Néanmoins, seules les études concernant le risankizumab et le guselkumab ont été prises en compte, sans justification, dans l'optique de réaliser des comparaisons indirectes (avec et sans ajustement). De plus, seuls les résultats des études menées chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs bDMARD (KEEPSAKE-2 pour le risankizumab et DISCOVER-1 pour le guselkumab) ont été présentés et inclus dans la comparaison indirecte avec ajustement (MAIC) réalisée.

En raison de ces éléments et des limites méthodologiques de la MAIC en question (différences notables dans les critères d'inclusion, différence dans les caractéristiques des patients à l'inclusion après ajustement, faible nombre de variable d'ajustement, facteurs de confusions résiduels, conclusion d'une équivalence entre les traitements sur la base de l'absence de différence mise en évidence), aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats. Par conséquent la méthodologie et les résultats de ces analyses ne sont pas présentés.

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement de la spécialité **SKYRIZI (risankizumab), 75 et 150 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis**, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 15/11/2021 dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).

L'efficacité et la tolérance du risankizumab (SKYRIZI), associé ou non au méthotrexate (MTX), ont été évaluées dans 2 études cliniques de phase III, de méthodologie identique, randomisées, contrôlées versus placebo chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations douloureuses) :

- **L'étude KEEPSAKE-1**, réalisée chez 964 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (csDMARD) et naïfs de traitement de fond biologique (bDMARD), soit en 2^{ème} ligne de traitement ;
- **L'étude KEEPSAKE-2**, réalisée chez 443 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs csDMARD et dont la moitié étaient en échec à au moins un bDMARD, soit en 2^{ème} ligne de traitement en plus ;

Les deux études comportaient une phase de 24 semaines de traitement en double aveugle suivie d'une phase d'extension à long terme jusqu'à 52 semaines. Le risankizumab était administré par voie SC à la dose de 150 mg à S0, S4 puis toutes les 12 semaines conformément à son AMM.

Dans ces deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires et comparables entre les groupes. Environ 50 % des patients étaient des femmes d'âge moyen 51 et 53 ans respectivement dans les études KEEPSAKE-1 et 2. L'ancienneté de la maladie était de 7,12 ans dans l'étude KEEPSAKE-1 et de 8,2 ans dans l'étude KEEPSAKE-2.

Les patients avaient un RP actif à l'inclusion, avec 20 à 23 articulations douloureuses, 10 à 13 articulations gonflées, un score DAS-28-CRP d'environ 4,9 et un score HAQ-DI d'incapacité fonctionnelle médian de 1,13. Au total environ 20 % avaient une atteinte axiale et un peu plus de la moitié (56,5 %) un psoriasis actif avec une surface corporelle atteinte > 3 %. Chez ces derniers, le score PASI à l'inclusion était de 8 dans l'étude KEEPsAKE-2 et de 10,5 dans l'étude KEEPsAKE-1. Dans l'étude KEEPsAKE-1, les patients avaient été précédemment traités par un csDMARD, principalement du méthotrexate (95,9 %). La majorité avaient reçu 1 seul csDMARD (67,3 %) et 25,0 % des patients en avaient reçu deux.

Dans l'étude KEEPsAKE-2, 38,1 %, 27,1 % et 29,6 % avaient reçu respectivement 1, 2 ou ≥ 3 csDMARD. De plus, 53,5 % des patients n'avaient jamais reçu de bDMARD et 46,5 % avaient reçu au moins une ligne de bDMARD, principalement des anti-TNF (45,8 %).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans les deux études, le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs ACR20 à la semaine 24 et la supériorité du risankizumab par rapport au placebo a été démontrée de façon statistiquement significative :

- Dans l'étude KEEPsAKE-1, le pourcentage de patients répondeurs était de 57,3 % (n = 277) dans le groupe risankizumab et de 33,5 % (n = 161) dans le groupe placebo, soit une différence de 24,0 % [IC_{95%} [18,0 ; 30,0] ; p \leq 0,001] ;
- Dans l'étude KEEPsAKE-2, le pourcentage de patients répondeurs était de 51,3 % (n = 115) dans le groupe risankizumab et de 26,4 % (n = 58) dans le groupe placebo, soit une différence de 24,5 % [IC_{95%} [15,9 ; 33,0] ; p \leq 0,001).

Dans l'étude KEEPsAKE-1, la supériorité du risankizumab versus placebo a été démontrée sur une majorité de critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment en termes de capacité fonctionnelle (HAQ-DI à S24), d'atteinte cutanée et unguéale (PASI90 à S24 pour les patients ayant un BSA ≥ 3 % à l'inclusion, mNAPSI, PGA-F), d'activité de la maladie (MDA) et de manifestation rhumatologiques (ACR20 à S16, résolution des enthésites et dactylites à S24). La supériorité du risankizumab en termes de ralentissement de la progression radiographique (PsA-mTSS à S24) n'a cependant pas été démontrée. La séquence hiérarchique a donc été interrompue et les critères suivants de qualité de vie mesurée par la composante physique du score SF36 à S24 et de fatigue (FACIT-F à S24), qui sont considérés comme exploratoires.

Dans l'étude KEEPsAKE-2, la supériorité du risankizumab a été démontrée versus placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (capacité fonctionnelle, activité de la maladie, atteinte cutanée et qualité de vie).

A noter que 65,2 % et 47,9 % des patients ont reçu un traitement concomitant par méthotrexate dans les études KEEPsAKE-1 et KEEPsAKE-2 respectivement.

► Tolérance

Les données de tolérance du risankizumab observées dans ces deux études ont été conformes à celles observées dans le psoriasis.

Les EI les plus fréquents ont été les infections des voies aériennes supérieures, des rhinopharyngites, des bronchites, des augmentations de transaminases ainsi que des EI généraux (céphalées, nausées, vomissements). La fréquence des EIG était similaire entre les groupes dans les deux études. Aucun EIG n'a concerné plus d'un patient. La fréquence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement était faible dans les deux études. Dans l'étude KEEPsAKE-1, 4 patients dans chaque groupe (0,8 %) ont présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Parmi ces EI on note un gonflement du visage, une stéatose hépatique, une augmentation des ASAT, une augmentation des ALAT et une augmentation de la bilirubine ainsi qu'une pneumonie.

Deux décès ont été rapportés dans l'étude KEEPsAKE-1 durant les 52 semaines de traitement considérés comme non liés au traitement. Aucun décès n'a été rapporté dans la deuxième étude.

Dans les deux études, la fréquence des EI d'intérêt était généralement comparable entre les groupes. Parmi les EI d'intérêt les plus fréquents on note les réactions d'hypersensibilité et les troubles hépatiques. Peu ou pas d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) ont été rapportés, de même que les cas de tuberculose active, d'infection opportuniste et de réactions

anaphylactiques. Ces risques sont néanmoins surveillés et intégrés au PGR en tant que risques importants potentiels. A noter qu'aucun risque important identifié n'est listé dans le PGR.

Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité statistiquement significative du risankizumab versus placebo en termes de pourcentage de répondeurs ACR20 à la semaine 24 dans les études de phase III, randomisées, contrôlées et menées en double aveugle KEEPSAKE-1 et 2, et malgré :
 - o L'utilisation de l'ACR 20 comme critère de jugement principal qui représente un objectif modeste (amélioration de 20 % des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales), comme cela a déjà été souligné par la Commission dans ses précédentes évaluations,
 - o Les différences intergroupes de l'ordre de 25 % sur la réponse ACR20 représentant un gain modéré versus placebo ;
- de la démonstration de la supériorité du risankizumab par rapport au placebo sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment :
 - o une efficacité clinique caractérisée par une diminution de l'activité de la maladie dans les deux études (obtention d'une activité minimale de la maladie - MDA) et sur la résolution des enthésites et dactylites dans l'étude KEEPSAKE-1 ;
 - o une efficacité cutanée sur le score PASI90 dans les deux études et unguéale sur les scores mNAPSI et PGA-F dans l'étude KEEPSAKE-1 ;
 - o une efficacité sur le score de capacité fonctionnelle (HAQ-DI) dans les deux études ;
 - o une efficacité sur la qualité de vie (composante physique du score SF-36 et score de fatigue FACIT-F) dans l'étude KEEPSAKE-2 bien que les différences observées versus placebo en termes de variation moyenne des scores SF-36 ne soient pas cliniquement pertinentes (< 5 points). ;
- de l'absence de supériorité démontrée versus placebo en termes d'atteinte structurale (score mTSS) dans l'étude KEEPSAKE-1 en raison d'un résultat non significatif et de l'absence de données dans l'étude KEEPSAKE-2 ;
- du caractère exploratoire des résultats de qualité de vie dans l'étude KEEPSAKE-1 ;
- de l'absence de données spécifiques d'efficacité et de tolérance, chez les patients précédemment traités par bDMARD (soit en 3^{ème} ligne de traitement et plus) en raison du caractère exploratoire des analyses en sous-groupe réalisées dans l'étude KEEPSAKE-2 ;
- de l'absence de comparaison aux comparateurs actifs disponibles notamment par rapport aux anti-TNF qui représentent le standard de traitement chez les patients naïfs de bDMARD et par rapport aux autres thérapies biologiques ou synthétiques ciblées pour les patients en échec de bDMARD (3^{ème} ligne et plus), alors que la comparaison était possible ;
- des données de suivi exploratoires à 52 semaines qui suggèrent une augmentation de l'efficacité dans le temps sur le critère principal et bien que des données d'efficacité comparatives à long terme soient nécessaires dans le cadre d'une utilisation chronique dans la mesure où il s'agit d'un traitement de fond ;
- des données de tolérance principalement marquées par des infections des voies aériennes supérieures, des rhinopharyngites, des bronchites, des augmentations de transaminases ainsi que des EI généraux (céphalées, nausées, vomissements). Des données de tolérance à plus long terme (au-delà d'un an) sont nécessaires pour évaluer la tolérance du risankizumab, notamment au regard du risque immunogène et du risque cancérogène liés à l'activité immunosuppressive de ce médicament.

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SKYRIZI (risankizumab) sur la morbidité ou sur la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles chez l'adulte en cas d'échec des traitements de fond conventionnels du rhumatisme psoriasique (anti-TNF, anti-interleukines, anti-JAK, inhibiteur de PDE4).

Néanmoins, en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments, SKYRIZI (risankizumab) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie de Crohn		
MOTIVATE et ADVANCE	2 études phase III, randomisées en double insu, contrôlées <i>versus</i> placebo en induction	2022
FORTIFY	Etude phase III, randomisée, en double insu et en maintenance <i>versus</i> placebo	
SEQUENCE	Etude phase III, randomisée, en double insu <i>versus</i> ustekinumab	
Rectocolite hémorragique		
INSPIRE	Etude phase IIb/III, randomisée, en double insu, contrôlée <i>versus</i> placebo, en induction	2023
COMMAND	Etude phase III, randomisée, en double insu et en maintenance	

Informations communiquées par le laboratoire

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022⁸, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (jusqu'à la dose maximale autorisée) constituent le traitement symptomatique de référence de première intention. Les antalgiques peuvent être utilisés pour les douleurs résiduelles, en association aux autres traitements. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, notamment en cas de localisation unique

En 1^{ère} ligne de traitement de fond, les traitements de fond conventionnels synthétiques - csDMARD (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En 2^{ème} ligne de traitement de fond, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements de fond conventionnels, des traitements de fond biologiques ou biothérapies (bDMARD) et des thérapies ciblées synthétiques (tsDMARD) peuvent être envisagés.

Les biothérapies actuellement disponibles comprennent les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines, à savoir :

- cinq anti-TNF : l'adalimumab, l'étaNERCEPT, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, qui disposent d'une AMM dans le RP en cas d'échec au moins un traitement de fond,
- un inhibiteur des interleukines 12 et 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab (STELARA),
- deux inhibiteurs de l'interleukine 17, le sécukinumab (COSENTYX) et l'ixékizumab (TALTZ) qui disposent d'une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non),

- un inhibiteur de l'interleukine 23 qui dispose d'une AMM dans le RP en cas d'échec d'au moins un traitement de fond : guselkumab (TREMFA)

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable (qu'ils soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

A noter que les recommandations de l'EULAR dans leur dernière version² ne font plus de hiérarchie entre ces traitements. Elles évoquent néanmoins un profil de tolérance à long terme rassurant et bien connu des anti-TNF, certaines incertitudes en termes de tolérance avec les anti-IL17 ainsi qu'une efficacité qui semble inférieure sur la destruction articulaire avec l'anti-IL12/23. Les recommandations de la SFR⁸ précisent quant à elles que les anti-TNF et les anti-IL17 doivent être privilégiés en 1^{ère} intention à ce stade de la maladie (les anti-TNF doivent être privilégiés en cas de MICI ou d'uvéite tandis qu'il faut préférer les anti-IL17 en cas d'attente cutanée associée).

De plus, deux inhibiteurs de JAK (tsDMARD), XELJANZ (tofacitinib) et RINVOQ (upadacitinib) sont également disponibles dans le RP en échec d'au moins un traitement de fond conventionnel (soit à partir de la 2^{ème} ligne). Tout comme pour les anti-interleukines, la Commission a considéré que les anti-TNF devaient être privilégiés à ce stade de la maladie compte tenu de l'absence d'étude comparative. La place des anti-JAK se situe donc en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3^{ème} ligne). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (anti-interleukines) ne pouvait être précisée. Les recommandations de l'EULAR², indiquent que chez les patients ayant une réponse inadéquate à au moins un traitement de fond conventionnel et au moins un biomédicament, ou lorsque l'utilisation d'un biomédicament n'est pas appropriée un inhibiteur de JAK peut être envisagé.

A noter enfin que chez les patients atteints de formes non-sévères et peu actives, ayant eu une réponse inadéquate à au moins un csDMARD et chez qui ni les bDMARD ni les inhibiteurs de JAK sont appropriés, l'aprémilast (OTEZLA), un inhibiteur des PDE4, peut être envisagé.

Place de SKYRIZI (risankizumab) dans la stratégie thérapeutique :

SKYRIZI (risankizumab), anti-IL23, est un traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2^{ème} ligne et plus après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement de fond conventionnel.

Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :

- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire,

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de SKYRIZI (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe du risankizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

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/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante

► La spécialité SKYRIZI (risankizumab) est un traitement de fond à visée symptomatique

► Compte tenu :

- de la supériorité du risankizumab démontrée par rapport au placebo sur la réponse ACR 20 (critère de jugement principal représentant un objectif modeste), avec une quantité d'effet modérée,
- de la supériorité du risankizumab versus placebo sur l'obtention d'une activité de la maladie minimale, sur la résolution des enthésites et dactylites ou encore sur les capacités fonctionnelles et sur la qualité de vie dans l'étude KEEPsAKE-2 (critères de jugement secondaires hiérarchisés), et malgré des gains considérés comme modestes ;
- de l'absence de démonstration d'un effet structural *versus* placebo dans l'étude KEEPsAKE-1 (critère secondaire hiérarchisé) et de l'absence de donnée sur ce critère dans l'étude KEEPsAKE-2 ;
- de l'absence de comparaison directe à un traitement actif, notamment un anti-TNF, alors que cette comparaison était réalisable ;
- d'un profil de tolérance conforme au profil connu dans le psoriasis en plaques, marqué principalement par des infections, mais aussi compte tenu d'un risque spécifique d'augmentation fréquente des transaminases chez les patients traités pour un rhumatisme psoriasique et des risques immunogène et cancérogène à long terme non évalués,

le rapport efficacité/effets indésirables de SKYRIZI (risankizumab) est moyen.

Des données complémentaires d'efficacité *versus* comparateur actif, notamment un anti-TNF, et de tolérance à long terme sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de SKYRIZI (risankizumab) dans le rhumatisme psoriasique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire dans le rhumatisme psoriasique avec pour certains un recul d'utilisation d'environ 15 ans. (Cf. paragraphe 05 du présent avis)

► La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention compte tenu du recul dont on dispose avec ces médicaments en termes d'efficacité et de tolérance. Comme pour les autres anti-interleukines, la place de SKYRIZI (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne, et plus). (cf. rubrique 08 du présent avis)

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son caractère invalidant dans ses formes graves,
- de la faible prévalence des formes en échec (réponse inadéquate, intolérance ou contre-indication) à un ou plusieurs traitements de fond,
- du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles faute de données comparatives directes *versus* ces médicaments, notamment les anti-TNF, mais de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments,

- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient,
SKYRIZI (risankizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKYRIZI (risankizumab) est modéré dans la nouvelle indication de l'AMM.

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

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives directes *versus* les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la transparence considère que SKYRIZI (risankizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

09.3 Population cible

La population cible de SKYRIZI (risankizumab) dans l'extension d'indication est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)²³ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC_{95%} = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1^{er} janvier 2016 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 52,2 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 99 000 patients (estimation comprise entre 41 000 et 180 000 personnes).

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD ainsi que sur le taux de réponse à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'expert :

- 50 à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond par DMARD,
- 15 à 20% des patients présenteraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 400 et 11 900 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement de fond biologique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de SKYRIZI (risankizumab) dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum de 12 000 patients.

²³ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le risankizumab par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

La Commission rappelle également qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>SKYRIZI 150 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> B/1 stylo prérempli (CIP : 34009 302 281 4 2) <u>SKYRIZI 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 281 5 9) <u>SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> B/2 seringues préremplies (CIP : 34009 301 748 8 3)
Demandeur	Laboratoire ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 26/04/2019 Extension d'indication dans le RP : 15/11/2021 PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie. Médicament d'exception
Code ATC	L04AC18

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