

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

Brodalumab (SILIQ)

(Valeant Canada LP)

Indication : Traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave, chez l'adulte candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Juillet 2018
Longueur du rapport :	9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Brodalumab (Siliq)
Indication	Le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave, chez l'adulte candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie.
Demande de remboursement	Selon l'indication
Forme pharmaceutique	210 mg/1,5 ml (seringue unidose préremplie)
Date de l'avis de conformité	6 mars 2018
Fabricant	Valeant Canada LP

Sommaire

Introduction

Le psoriasis est une affection cutanée inflammatoire, chronique, d'origine immunitaire, qui se caractérise par une alternance de poussées et de rémissions des symptômes¹. Le psoriasis en plaques est la forme la plus commune de psoriasis et il se manifeste par des squames argentées, des rougeurs, des taches érythémateuses, des papules, ainsi que des plaques réparties sur les faces d'extension des membres, le tronc et le cuir chevelu, et qui sont souvent prurigineuses¹⁻³. Le psoriasis en plaques est considéré comme modéré ou grave lorsque l'étendue de la surface corporelle (SC) atteinte dépasse 5 % à 10 %; lorsque les lésions siègent au visage, à la paume de la main, à l'aîne ou à la plante du pied; lorsque le score de gravité de la maladie à l'échelle PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) est supérieur à 10². Du fait de la grande visibilité des lésions, le psoriasis en plaques a d'importantes répercussions sur le fonctionnement physique et psychosocial des patients, ainsi que sur leur bien-être et leur qualité de vie en général^{2,4}. En outre, les patients atteints de psoriasis sont exposés à un risque accru de troubles comorbides et d'affections inflammatoires graves, comme des maladies cardiovasculaires (MCV), le syndrome métabolique, le rhumatisme psoriasique (RP), et même une mortalité précoce¹⁻⁴.

Le brodalumab (BDL) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur de l'interleukine-17A (IL-17A), qui cible sélectivement ce récepteur et antagonise les effets des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F, IL-17A/F et IL-25, qui jouent un rôle dans la pathogenèse du psoriasis⁵⁻⁸. L'indication pour laquelle Santé Canada a autorisé l'usage du BDL concerne le psoriasis en plaques, modéré ou grave, chez l'adulte candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie⁹. La dose de BDL recommandée est de 210 mg, à administrer par injection sous-cutanée aux semaines 0, 1 et 2, puis toutes les deux semaines par la suite. Si le patient n'obtient pas de réponse adéquate après un délai de 12 à 16 semaines, il faut envisager de mettre fin au traitement, car celui-ci a peu de chances de donner de meilleurs résultats au-delà de ce délai⁹. Le présent rapport rend compte de la revue systématique des effets bénéfiques et néfastes du traitement par le BDL, administré par voie sous-cutanée à une dose de 210 mg toutes les deux semaines, chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave, qui sont candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique porte sur trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) multicentriques de phase III, à double insu et en groupes parallèles auprès de patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave : AMAGINE-1 (n = 661)^{6,10}, AMAGINE-2 (n = 1 831)^{7,11}, et AMAGINE-3 (n = 1 881)^{8,11}. Ces essais ont été financés par l'industrie et ont donné lieu à des publications.

L'essai AMAGINE-1 est un essai contrôlé par placebo qui comporte une phase d'induction à double insu de 12 semaines, avec répartition aléatoire des patients à une dose de BDL de 140 mg ou de 210 mg, ou au placebo. Cette phase est suivie d'une phase d'interruption et de reprise du traitement de 40 semaines durant laquelle les patients qui ont obtenu un score de 0 ou de 1 à l'indice d'évaluation globale du médecin (sPGA), considéré comme une réponse au traitement, font l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire à l'issue de laquelle ils continuent de prendre la dose initiale de BDL ou reçoivent le placebo. Les patients qui n'ont pas répondu au traitement, ainsi que les patients assignés initialement au groupe du placebo, ne sont pas soumis à une nouvelle répartition aléatoire à la 12^e semaine et reçoivent une dose de 210 mg de BDL pendant les 40 semaines restantes. Après la 52^e semaine, les patients ont la possibilité de participer à la phase ouverte de prolongation à long terme.

Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3, de conception identique, à double placebo et comparatifs avec traitement de référence, comportent une phase d'induction à double insu de 12 semaines durant laquelle les patients sont assignés de manière aléatoire au traitement par le BDL (dose de 140 mg ou de 210 mg toutes les deux semaines), à l'ustekinumab ([USK] 45 mg pour un poids ≤ 100 kg ou 90 mg pour un poids > 100 kg au jour 1 et à la semaine 4), ou au placebo. La phase d'induction est suivie d'une phase d'entretien de 40 semaines au cours de laquelle les patients qui avaient reçu l'une des deux doses de BDL sont regroupés et affectés de nouveau à l'une des quatre doses du traitement d'entretien par le BDL. Les patients assignés initialement au traitement par l'USK continuent de recevoir ce traitement, tandis que les patients assignés initialement au placebo reçoivent le BDL à 210 mg. Après la 52^e semaine, les patients ont la possibilité de participer à la phase ouverte de prolongation à long terme. La présente revue porte uniquement sur la posologie de BDL autorisée par Santé Canada, soit 210 mg toutes les deux semaines.

À moins d'une indication contraire, les trois essais mesurent les critères principaux et secondaires d'évaluation de l'efficacité du traitement à la 12^e semaine selon l'ordre indiqué, afin d'évaluer la supériorité du BDL, administré à une dose de 210 mg toutes les deux semaines, par rapport au placebo : réduction de 75 % du score PASI 75 et atteinte d'un score sPGA considéré comme une réussite thérapeutique (score de 0 ou de 1), obtention d'une réponse PASI 100, atteinte d'un score sPGA de 0, atteinte d'un score sPGA considéré comme une réussite thérapeutique à la 52^e semaine (essai AMAGINE-1 seulement), et atteinte d'une réponse d'après le score PSI (*Psoriasis Symptom Inventory*) (score total ≤ 8 sans scores individuels > 1). Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3 évaluent les critères d'évaluation principaux et secondaires suivants à la 12^e semaine selon l'ordre indiqué, afin d'évaluer la supériorité du BDL administré à une dose de 210 mg toutes les deux semaines, par rapport à l'USK : réponses PASI 100 et PASI 75. Les essais ont recours à une méthode d'analyse statistique séquentielle prédéfinie pour contrôler le taux

d'erreurs de type I. Les autres critères d'évaluation secondaires comprennent des mesures de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) (y compris l'indice DLQI [*Dermatology Life Quality Index*] dans tous les essais, ainsi que les réponses aux questionnaires EQ-5D-3L [EuroQol 5-Dimensions 3-Levels] et SF-36 [*Short Form (36) Health Survey*], recueillies uniquement dans l'essai AMAGINE-1). Les analyses statistiques ne sont pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples.

Efficacité

Comparaison entre le brodalumab à 210 mg et le placebo à la 12^e semaine (essais AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3)

Les trois essais répondent aux critères d'évaluation principaux pour ce qui est de la comparaison entre le traitement par le BDL et le placebo. Comparativement au placebo, le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL, et ce, dans tous les essais : 83,3 % c. 2,7 %, 86,3 % c. 8,1 %, et 85,1 % c. 6,0 % (valeur *p* ajustée < 0,001 dans tous les essais). De plus, le pourcentage de patients traités par le BDL qui obtiennent un score sPGA signifiant la disparition des lésions est de 75,7 % c. 1,4 %, 78,6 % c. 3,9 % et de 79,6 % c. 4,1 % (valeur *p* ajustée < 0,001 dans tous les essais).

Les principaux critères d'évaluation secondaires appuient les conclusions tirées de l'analyse des critères primaires :

- Comparativement au placebo, le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 100 est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL dans tous les essais : 41,9 % c. 0,5 %, 44,4 % c. 0,6 % et 36,7 % c. 0,3 % (valeur *p* ajustée < 0,001 dans tous les essais).
- Le pourcentage de patients obtenant un score sPGA de 0 est significativement plus élevé sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL que dans celui recevant le placebo, et ce, dans les trois essais : 41,9 % c. 0,5 %, 44,8 % c. 0,6 % et 36,7 % c. 0,3 % (valeur *p* ajustée < 0,001 dans tous les essais).
- Comparativement au placebo, une proportion de patients significativement supérieure sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL obtient une réponse au score PSI à la semaine 12 dans tous les essais : 60,8 % c. 4,1 %, 67,6 % c. 6,8 % et 61,2 % c. 6,3 % (valeur *p* ajustée < 0,001 dans tous les essais).

Les scores totaux obtenus à l'indice DLQI dans le groupe traité par le BDL montrent une réduction (amélioration) de [REDACTED] à la 12^e semaine par rapport au placebo dans chacun des trois essais. Les différences observées entre les traitements à la 12^e semaine sont respectivement de [REDACTED] dans les essais AMAGINE-1, AMAGINE-2 et AMAGINE-3. Cependant, les comparaisons statistiques des différences entre les traitements ne font pas l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples.

Comparaison entre le brodalumab à 210 mg et le placebo à la 52^e semaine (phase d'interruption et de reprise du traitement de l'essai AMAGINE-1)

À la 52^e semaine (fin de la phase d'interruption et de reprise du traitement), [REDACTED] les patients qui répondent rapidement au traitement par le BDL à une dose de 210 mg (score sPGA de 0 ou de 1 à la 12^e semaine) et qui continuent de prendre le BDL après la seconde répartition aléatoire, maintiennent un score sPGA considéré comme une réussite thérapeutique (score de 0 ou de 1), comparativement

aux patients prenant le placebo au même moment, [REDACTED]. Parmi les patients qui obtiennent une réponse au traitement par le BDL à une dose de 210 mg à la 12^e semaine et qui reçoivent le placebo après la seconde répartition aléatoire [REDACTED].

Comparaison entre le brodalumab et l'ustekinumab à la 12^e semaine (essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3)

Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3 répondent au principal critère d'évaluation de la comparaison entre le traitement par le BDL à 210 mg et l'USK; le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 100 à la 12^e semaine est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL, comparativement à celui recevant l'USK : respectivement 44,4 % c. 21,7 % et 36,7 % c. 18,5 % (valeur *p* ajustée < 0,001 dans les deux essais).

Comparativement à l'USK, le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 à la 12^e semaine est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL à 210 mg dans l'essai AMAGINE-3 (85,1 % c. 69,3 %; valeur *p* ajustée = 0,007), mais pas dans l'essai AMAGINE-2 (86,3 % c. 70,0 %; valeur *p* ajustée = 0,078).

Comparaisons de traitements indirectes

Aux fins de la présente revue, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a évalué deux comparaisons de traitements indirectes, l'une présentée par le fabricant et l'autre réalisée par Sawyer et coll. (financée par Leo Pharma). Les études examinées dans le cadre des deux comparaisons indirectes révèlent une hétérogénéité quant aux effets du placebo, qui s'expliquent probablement par l'existence de différences dans les caractéristiques des patients d'une étude à une autre, ce qui peut fausser les résultats des comparaisons. [REDACTED]

Sawyer et coll. ajustés eu égard à la réponse au placebo; toutefois, l'on ne sait pas si cette méthode est appropriée pour contrôler l'influence des différences entre les patients, qui peuvent fausser les résultats. [REDACTED], avec les résultats de l'étude de Sawyer et coll. indiquant que, sur de courtes périodes d'induction (d'une durée de 10 à 16 semaines), le risque relatif d'obtenir une réponse PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique, modéré ou grave, est statistiquement plus élevé avec le traitement par le BDL qu'avec les traitements par l'adalimumab, l'aprémilast, l'étanercept, l'USK, l'infliximab et le sécukinumab. Les traitements par le BDL et l'ixékizumab semblent donner lieu à des réponses PASI comparables après une phase d'induction à court terme, [REDACTED]. En revanche, les résultats relatifs à l'efficacité comparative du BDL et du guselkumab ne sont pas aussi clairs, car ce dernier ne fait pas l'objet de la comparaison indirecte de Sawyer et coll. En outre, on ne connaît pas l'efficacité relative des traitements par le BDL et les autres médicaments biologiques au-delà des périodes d'induction à court terme. Les comparaisons de traitements indirectes n'examinent pas non plus les données relatives à l'innocuité et à la QVLS.

Effets néfastes

Dans l'ensemble, les pourcentages de patients présentant des événements indésirables apparus au traitement pendant la phase d'induction des essais sont équilibrés entre les groupes de traitement et ils varient de 48 % à 60 % selon l'essai. La fréquence globale et le taux d'événements indésirables graves (EIG) ajusté en fonction de l'exposition, ainsi que le

taux d'évènements menant à un abandon du traitement sont faibles et semblables entre les groupes de traitement, et ce, autant pendant la phase d'induction que pendant la phase d'entretien des essais.

La revue systématique se penche sur des évènements indésirables (EI) d'intérêt particulier, comme les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), les idées et les comportements suicidaires, qui sont décrits dans la section des mises en garde et précautions de la monographie du brodalumab approuvée par Santé Canada. Étant donné que l'on dispose de peu de données sur les patients ayant des antécédents de maladie de Crohn, le traitement par le BDL est contrindiqué chez ces patients. La monographie du brodalumab contient un encadré de mise en garde contre le risque d'idées et de comportements suicidaires associé au traitement par le BDL, qui recommande aux prescripteurs de soupeser les risques et les bienfaits potentiels du traitement chez les patients ayant des antécédents de dépression, d'idées ou de comportements suicidaires. La monographie donne également des recommandations à propos de l'orientation des patients qui présentent ce type de manifestations. L'encadré de mise en garde stipule qu'aucun lien de causalité entre le traitement par le BDL et le risque de présenter des idées ou des comportements suicidaires n'a été établi. [REDACTED]

[REDACTED] risque d'idées et de comportements suicidaires. [REDACTED] formation des médecins,

[REDACTED] formulaires d'inscription [REDACTED]. L'expert clinique consulté aux fins de la présente revue signale que, compte tenu de ce risque et de la mise en garde figurant dans la monographie, il anticipe une surveillance plus fréquente des patients traités par le BDL, comparativement aux autres traitements biologiques. Place du médicament dans le traitement¹

Il existe actuellement huit médicaments biologiques (dont le BDL) dont l'usage est autorisé dans le traitement du psoriasis en plaques. Le BDL est l'un des trois antagonistes de l'IL-17, les deux autres sont des anticorps monoclonaux (sécukinumab et ixékizumab).

Les médicaments biologiques actuellement sur le marché offrent une bonne efficacité et une réponse durable. Moins de 10 % à 20 % des patients n'obtiennent pas de réponse à l'un de ces médicaments ou cessent d'y répondre à cause d'une perte d'efficacité ou encore présentent une contrindication à leur emploi. Le BDL est l'un des huit médicaments biologiques que l'on peut essayer en cas d'échec thérapeutique avec un autre médicament.

Les médicaments biologiques sont actuellement utilisés en traitement continu. Lorsqu'on prescrit un médicament biologique à un patient, on s'attend à ce qu'il le prenne en continu et à vie. Il existe donc un important besoin à combler en matière de traitements permettant de donner lieu à une rémission ou de se montrer efficace de façon intermittente lorsque c'est nécessaire. Cependant, rien n'indique jusqu'ici que le BDL ou les autres médicaments biologiques peuvent combler ce besoin.

Le BDL ne semble pas présenter des avantages importants par rapport aux autres médicaments. Il représente simplement un choix supplémentaire pour les patients et les médecins.

¹ Les renseignements présentés ici sont issus de résumés de données fournis par l'expert clinique consulté par les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS aux fins de la présente revue.

Conclusion

D'après les résultats de trois ECR de phase III menés auprès d'adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave, le BDL à une dose de 210 mg produit des améliorations significatives sur le plan statistique et clinique de l'aspect de la peau et des symptômes dermatologiques comparativement au placebo et à l'USK, au cours d'une phase d'induction à court terme, comme l'indiquent les mesures des scores PASI et sPGA. Les résultats tirés de [REDACTED] donnent à penser qu'au cours d'une phase d'induction à court terme, le traitement par le BDL pourrait s'avérer plus efficace qu'un certain nombre d'autres traitements biologiques en ce qui a trait à l'obtention de réponses PASI 75, PASI 90 et PASI 100. Il se révèle cependant comparable à l'ixékizumab à cet égard. Les résultats des comparaisons de traitements indirectes sur l'efficacité des traitements à court terme sont entachés d'incertitude due à l'hétérogénéité des études examinées, qui n'a pas été prise en compte de manière adéquate apparemment. Qui plus est, les ECR ne fournissent pas de données comparatives à plus long terme sur l'efficacité des traitements.

Les essais cliniques retenus sont probablement d'une taille et d'une durée insuffisantes pour évaluer l'innocuité comparative des traitements, en particulier les effets néfastes rares ou latents de ces traitements. Cependant, la monographie du brodalumab approuvée par Santé Canada comprend un encadré de mise en garde contre le risque de propension au suicide susceptible d'influencer le comportement des prescripteurs.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Résultat	Groupe de traitement – 12 ^e semaine	Essai AMAGINE-1		Essai AMAGINE-2			Essai AMAGINE-3		
		BDL 210	PLB	BDL 210	USK	PLB	BDL 210	USK	PLB
52 ^e semaine		BDL 210	PLB	BDL 210	USK	BDL 210	BDL 210	USK	BDL 210
Réponse PASI 75 à la 12^e semaine									
n (%)		185 (83,3)	6 (2,7)	528 (86,3)	210 (70,0)	25 (8,1)	531 (85,1)	217 (69,3)	19 (6,0)
Valeur p (c. PLB)		< 0,001*				< 0,001*		< 0,001*	
Valeur p (c. USK)				0,078				0,007*	
Réponse PASI 100 à la 12^e semaine									
n (%)		93 (41,9)	1 (0,5)	272 (44,4)	65 (21,7)	2 (0,6)	229 (36,7)	58 (18,5)	1 (0,3)
Valeur p (c. PLB)		< 0,001*		< 0,001*		< 0,001*		< 0,001*	
Valeur p (c. USK)				< 0,001*				< 0,001*	
Réponse sPGA considérée comme une réussite thérapeutique (score de 0 ou 1) à la 12^e semaine									
n (%)		168 (75,7)	3 (1,4)	481 (78,6)	183 (61,0)	12 (3,9)	497 (79,6)	179 (57,2)	13 (4,1)
Valeur p (c. PLB)		< 0,001*				< 0,001*		< 0,001*	
Valeur p (c. USK)				< 0,001				< 0,001	
Réponse sPGA corrélée avec une disparition des lésions (score de 0) à la 12^e semaine									
n (%)		93 (41,9)	1 (0,5)	274 (44,8)	65 (21,7)	2 (0,6)	229 (36,7)	58 (18,5)	1 (0,3)
Valeur p (c. PLB)		< 0,001*				< 0,001*		< 0,001*	
Valeur p (c. USK)				< 0,001				< 0,001	
Réponse PSI (score total ≤ 8 sans scores individuels > 1) à la 12^e semaine									
n (%)		135 (60,8)	9 (4,1)	414 (67,6)	166 (55,3)	21 (6,8)	382 (61,2)	162 (51,8)	20 (6,3)

Résultat	Groupe de traitement – 12 ^e semaine	Essai AMAGINE-1		Essai AMAGINE-2			Essai AMAGINE-3		
		BDL 210	PLB	BDL 210	USK	PLB	BDL 210	USK	PLB
	52 ^e semaine	BDL 210	PLB	BDL 210	USK	BDL 210	BDL 210	USK	BDL 210
Valeur p (c. PLB)		< 0,001*				< 0,001*			< 0,001*
Valeur p (c. USK)					NM			NM	
Amélioration de l'indice DLQI ≥ 5 à la 12^e semaine									
n (%)									
Valeur p (c. PLB)									
Valeur p (c. USK)									
Réponse sPGA considérée comme une réussite thérapeutique (score de 0 ou 1) à la 52^e semaine									
n (%)									
Valeur p									
Analyse des abandons de traitement									
12 ^e semaine, n (%)		10 (4,5)	12 (5,5)	15 (2,5)	9 (3,0)	9 (2,9)	16 (2,6)	10 (3,2)	14 (4,4)
52 ^e semaine, n (%)									
EIG									
12 ^e semaine, n (%)		4 (1,8)	3 (1,4)	6 (1,0)	4 (1,3)	8 (2,6)	9 (1,4)	2 (0,6)	3 (1,0)
52 ^e semaine, n (r)									
AEI									
12 ^e semaine, n (%)		2 (0,9)	3 (1,4)	3 (0,5)	2 (0,7)	0 (0,0)	4 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
52 ^e semaine, n (%)									
Idées suicidaires, comportement suicidaire et tentative de suicide (jusqu'à la date limite de collecte des données)									
n (r)									

AEI = abandon du traitement pour cause d'évènement indésirable; BDL 210 = brodalumab à 210 mg; c. = contre; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EIG = évènement indésirable grave; NM = non mesuré; NR = non rapporté; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PLB = placebo; PSI = Psoriasis Symptom Inventory (score total); sPGA = static Physician's Global Assessment; US = ustékinumab.

Remarques : les valeurs p permettant d'établir le degré de signification des proportions de patients répondant à un critère d'évaluation illustrent la comparaison entre le BDL et le placebo/l'USK. Ces valeurs ont été déterminées à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel, stratifié en fonction du poids corporel total initial (≤ 100 kg, > 100 kg), de la prise antérieure d'un traitement biologique (oui, non), de la région géographique, ainsi qu'en fonction du score initial obtenu au critère d'évaluation (ou du poids corporel à la 12^e semaine, du score sPGA à la 12^e semaine et du traitement d'induction seulement pour les résultats mesurés à la 52^e semaine). Ces valeurs sont nominales et n'ont pas fait l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples (sauf lorsqu'elles sont marquées d'un astérisque). Dans l'essai AMAGINE-1, les valeurs p correspondant au critère d'évaluation principal et aux principaux critères d'évaluation secondaires (réponse PASI 100, score sPGA de 0, score sPGA corrélé avec une réussite thérapeutique [à la 52^e semaine], réponse PSI) ont été obtenues en appliquant une méthode d'analyse statistique séquentielle pour l'ajustement en raison de comparaisons multiples de façon à pouvoir obtenir la signification statistique d'un test en comparant la valeur p ajustée au niveau de signification nominale de 0,05. Dans les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3, les valeurs p ont été déterminées à partir d'une méthode combinant un test parallèle, un test séquentiel et un test de Bonferroni pondéré avec répétitions, qui inclut l'ensemble des comparaisons du critère d'évaluation principal et des principaux critères d'évaluation secondaires (réponses PASI 75 et PASI 100, score sPGA de 0, réponse PSI) entre le traitement par le BDL, le placebo ou le traitement par l'USK, et ces valeurs doivent être comparées à un niveau de signification de 0,05.

^aValeurs p ajustées pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons.

Sources : rapport de l'essai clinique AMAGINE-1⁶, Papp et coll. (2016)¹⁰, rapport de l'essai clinique AMAGINE-2⁷, rapport de l'essai clinique AMAGINE-3⁸, Lebwohl et coll. (2015)¹¹.