

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 octobre 2016**

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 22 juillet 2015 a fait l'objet d'observations du laboratoire examinées le 16 septembre 2015 et d'un nouvel examen le 5 octobre 2016.

sécukinumab**COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie**

B/2 (CIP : 34009 300 106 1 7)

COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

B/2 (CIP : 34009 300 106 3 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

L04AC10	L02BG04 (immunosuppresseur inhibiteur d'interleukine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« COSENTYX est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique »

SMR	<p>Le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est <u>important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>et aux posologies de l'AMM. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>
ASMR	<p>COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>COSENTYX 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/01/2015 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques
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 ou en médecine interne.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur des interleukines L04AC10 sécukinumab

02 CONTEXTE

Le principe actif de COSENTYX est le sécukinumab, un anticorps monoclonal qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A). L'IL-17A intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales, elle est impliquée dans la pathogénèse du psoriasis en étant surexprimée dans la peau lésionnelle des patients atteints de psoriasis en plaques.

L'indication validée par l'AMM de COSENTYX permet son utilisation en cas d'échec des traitements topiques alors que les autres biothérapies (anti-TNF α , ustekinumab) ont une AMM dans le traitement du psoriasis modéré à sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont le méthotrexate et la ciclosporine, ou la puvathérapie.

La Commission de la transparence a rendu le 16 septembre 2015 un avis favorable à l'inscription de COSENTYX sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte dans les formes chroniques sévères en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.

Cet avis est modifié dans le cadre d'une harmonisation du libellé de la place des traitements systémiques biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques, c'est-à-dire :

dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Chez ces patients, le service médical rendu par COSENTYX est important ; il est insuffisant dans les autres formes.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'initiation, puis tous les mois à partir de la 4^{ème} semaine en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

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

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique

COSENTYX n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

COSENTYX est destiné à être administré par injection sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les zones de peau lésées par le psoriasis ne doivent pas être utilisées comme sites d'injection. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

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

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

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine

et apremilast et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, les anti-TNF α et l'ustekinumab, un inhibiteur des interleukines IL-12/IL-23.

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

Il existe donc un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication et d'intolérance aux traitements disponibles.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Selon l'indication de l'AMM, les comparateurs pertinents de COSENTYX sont les traitements systémiques que l'on peut utiliser en cas d'échec des traitements topiques du psoriasis

Spécialité Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antinéoplasique analogue de l'acide folique : méthotrexate					
LEDERTREXATE Méthotrexate <i>Biodim</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.	18/11/2009 (extension d'indication)	Important	Dans le traitement du psoriasis, les spécialités injectables LEDERTREXATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate notamment les spécialités METHOTREXATE BELLON.	Oui
METOJECT Méthotrexate <i>Nordic Pharma</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.	09/05/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate. La Commission souligne que METOJECT a la particularité de permettre une administration par voie sous cutanée et de ne pas nécessiter une préparation extemporanée par un personnel qualifié. (10/05/2006)	Oui
NOVATREX Méthotrexate <i>Pfizer</i> et ses génériques	Psoriasis de l'adulte : . psoriasis en grandes plaques, étendu (supérieur à 50 % de la surface corporelle) et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes) . érythrodermie psoriasique . éventuellement psoriasis pustuleux généralisé.	20/11/2013 (renouvellement d'inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu importante de type II (par rapport au traitement habituel du psoriasis sévère) (08/07/1992).	Oui

Rétinoïde systémique					
SORIATANE Acitrétine <i>Actavis France</i>	Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	15/10/2014 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
Immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine : ciclosporine					
NEORAL et SANDIMMUM Ciclosporine <i>Novartis Pharma</i>	Formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate).	11/04/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	L'apport thérapeutique de NEORAL/SANDIMMUM est important dans les psoriasis sévères, en dernier recours. Il en résulte une amélioration du service médical rendu de niveau II.	Oui
Inhibiteur de la phosphodiesterase 4					
OTEZLA Apremilast <i>Celgène</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	02/12/2015	SMR <u>modéré</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Non
Immunosuppresseur anti-TNFα					
ENBREL Etanercept <i>Pfizer</i>	<u>Psoriasis en plaques</u> Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie <u>Psoriasis en plaques de l'enfant</u> Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	02/10/2013 (renouvellement de l'inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant. SMR <u>modéré</u> chez l'enfant à partir de 8 ans et l'adolescent dans l'extension d'indication.	Sans objet.	Oui

<p>BENEPALI Etanercept</p> <p><i>Biogen</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie</p>	<p>02/03/2016 (Inscription)</p>	<p>Dans le traitement du psoriasis, le SMR est important chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Il est insuffisant pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>	<p>En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (ASMR V).</p>	<p>Oui</p>
<p>HUMIRA Adalimumab</p> <p><i>Abbvie</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés</p>	<p>22/06/2016 (révision)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u>.</p>	<p>Sans objet.</p>	<p>Oui</p>
<p>REMICADE Infliximab</p> <p><i>MSD</i></p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p>	<p>26/04/2006 (inscription)</p>	<p>SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p> <p>Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.</p>	<p>Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.</p>	<p>Oui</p>

INFLECTRA Infliximab <i>Hospira</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	15/10/2014 (inscription)	SMR <u>important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
REMSIMA Infliximab <i>Celtrion</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	29/10/2014 (inscription)	SMR <u>important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou <u>intolérants à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
FLIXABI Infliximab <i>Biogen</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	29/06/2016 (inscription)	SMR <u>important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Non

Immunosuppresseur inhibiteur d'interleukines					
STELARA Ustekinumab <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	22/06/2011 (renouvellement d'inscription)	SMR <u>important</u> chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire chez les patients non répondeurs, ayant une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) en termes d'efficacité par apport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. (13/05/2009)	Oui
TALTZ Ixekizumab <i>Lilly France</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	Non

06.2 Autres technologies de santé

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

► Conclusion

Au regard de la stratégie thérapeutique actuellement validée, les anti-TNF α (ENBREL, HUMIRA, REMICADE, BENEPALI, REMSIMA, INFLECTRA et FLIXABI), l'ustekinumab (STELARA) et l'ixekizumab (TALTZ) sont les comparateurs cliniquement pertinents. Ils sont prescrits en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques non biologiques.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Angleterre	-	En cours / Soumission au Nice en décembre 2014	-
Espagne	-	En cours / Soumission en mars 2015	-
Italie	-	En cours / Soumission en mars 2015	-
Allemagne	-	En cours / Soumission en juin 2015	-
Canada	-	En cours	-
Japon	24/02/2015	Oui	Psoriasis vulgaris or psoriatic arthritis patients meeting either of the followings: (1) Patients not adequately responding to existing systemic therapies (except for biological medications) including ultraviolet therapy, and with rash covering 10% or more of body surface area. (2) Patients with intractable skin rash or arthritis symptoms.

Une AMM a été octroyée aux Etats-Unis pour COSENTYX avec l'indication suivante :
 "Indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy."

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande 7 études cliniques randomisées en double aveugle dont 3 études versus placebo, 2 études versus comparateur actif (étanercept et ustekinumab) et 2 études ayant évalués des schémas en traitement d'entretien (voir le résumé de la méthodologie des études cliniques en annexe).

Seuls les résultats relatifs à la dose de sécukinumab validée par l'AMM (300 mg) seront décrits ci-après.

L'étude SCULPTURE ne sera pas présentée dans la mesure où elle a comparé le schéma d'administration du sécukinumab validé par l'AMM (à intervalles réguliers) à un schéma d'administration intermittent (en fonction de la rechute) non validé par l'AMM.

De même, l'étude STATURE ne sera pas présentée dans la mesure où elle a comparé deux schémas d'administration du sécukinumab par voie SC et IV, cette dernière n'ayant pas été validée par l'AMM.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes versus placebo

	Versus placebo Etudes ERASURE, JUNCTURE et FEATURE
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo sur les co-critères principaux de réponse PASI 75 et de réponse IGA mod 2011 de niveau 0 ou 1 (sera mentionnée « réponse IGA 0 ou 1 » dans le reste du dossier pour faciliter la lecture), mesurés à la semaine 12 chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.
Méthode	Etudes de phase III, randomisées en double aveugle vs placebo d'une durée de 52 semaines.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Age ≥ de 18 ans,▪ Patient ayant un psoriasis chronique en plaques, candidat à un traitement systémique (insuffisamment contrôlés par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur).▪ Diagnostic datant d'au moins 6 mois avant la randomisation.▪ Psoriasis d'intensité modérée à sévère avec un score PASI¹ ≥ 12 et un score IGA ≥ 3, et affectant au moins 10 % de la surface corporelle au moment de la randomisation.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Autre type de psoriasis (tels que pustuleux, érythrodermique ou en goutte, ou encore un psoriasis médicamenteux).▪ Traitement anti-psoriasique non autorisé ou un autre traitement non autorisé (tels qu'un autre produit en cours d'investigation, un vaccin vivant atténué...). De plus, les patients devaient limiter leur exposition aux rayonnements ultraviolets (y compris Maladie inflammatoire autre que le psoriasis, trouble de l'immunité, affection médicale significative (hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive [classification NYHA III ou IV]), infection active, chronique

¹ PASI (Psoriasis Area Severity Index) : index composite prenant en compte les mesures de l'aspect des lésions (érythème, infiltration, et desquamation) et la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs). Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

	<p>ou récurrente, qui pourrait soit interférer avec l'évaluation du psoriasis, soit poser un risque d'immunosuppression non acceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de créatinine > 176,8 µmol/l (20 mg/l), nombre de leucocytes < 2 500 /µl, nombre de plaquettes < 100 000 /µl, nombre de neutrophiles < 1 500 /µl ou taux d'hémoglobine < 8,5 g/dl. 		
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femmes enceintes ou allaitantes, ou en âge de procréer et refusant d'utiliser une contraception efficace. ▪ Radiographie thoracique, CT-scan et IRM, réalisés dans les 12 semaines précédant la randomisation, montrant une infection active ou un cancer ▪ Exposition antérieure au sécukinumab ou à un autre traitement visant l'IL-17 ou son récepteur. 		
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 150 mg ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Placebo 		
	ERASURE : SC à partir de lyophilisat en flacon.	JUNCTURE : SC à partir de stylo auto-injecteur.	FEATURE : SC à partir de seringue pré-remplie.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 300 mg (2 injections SC de 150 mg) administré lors de la randomisation (S0) puis aux semaines 1, 2, 3, 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à S48. De plus, deux injections SC de placebo ont été réalisées aux semaines 13, 14 et 15 afin de maintenir l'insu. ▪ Sécukinumab 150 mg (1 injection SC de 150 mg + 1 injection de placebo) administré selon les mêmes modalités que sécukinumab 300 mg. ▪ Placebo administré sous forme de 2 injections SC à S0 et aux semaines 1, 2, 3, 4 et 8. A S12, les patients ayant obtenu une réponse PASI 75 continuaient de recevoir le placebo administré aux semaines 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 et 48. Les autres étaient à nouveau randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir le sécukinumab 150 mg (1 injection de 150 mg + 1 injection de placebo) ou 300 mg (2 injections de 150 mg) administré aux mêmes intervalles. 		
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répondeurs PASI 75 à la semaine 12 ▪ Répondeurs IGA mod 2011² de niveau 0 ou 1 à la semaine 12 		
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répondeurs PASI 90 à la semaine 12 ▪ Maintien de la réponse PASI 75 à la semaine 52 (ERASURE) ▪ Maintien de la réponse IGA 0 ou 1 à la semaine 52 (ERASURE) ▪ Score DLQI³ 		

² IGA (« Investigator Global Assessment ») mod 2011: version modifiée du score IGA basée sur une échelle de sévérité de 0 à 4 points.

Score IGA	Description	Définition
0	Aucune lésion	Aucun signe de psoriasis. Une hyperpigmentation post-inflammatoire peut être présente
1	Quasi-aucune lésion	Coloration normale ou rose des lésions, pas d'induration, pas ou peu de desquamation
2	Léger	Coloration rose à rouge clair des lésions, induration juste détectable ou légère et desquamation essentiellement fine
3	Modéré	Coloration rouge vif des lésions, avec un érythème et une induration bien visible et une desquamation modérée
4	Sévère	Coloration rouge vif à rouge foncé des lésions, une induration sévère avec bords durs, une desquamation importante couvrant la totalité ou quasi-totalité de la lésion

³ Le score DLQI (« Dermatology Life Quality Index »): échelle d'évaluation de la qualité de vie du patient psoriasique basé sur un questionnaire comportant 10 questions sur l'impact du psoriasis sur différents domaines de la vie quotidienne au cours de la semaine précédente, sur sa profession, ses loisirs, son couple, sa vie sociale... Le résultat se situe entre 0 et 30 et plus le score est élevé, plus le psoriasis est considéré comme sévère. La maladie est considérée sévère pour des scores score ≥ 10.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre total de patients à inclure (afin de remplir les conditions des recommandations ICH⁴ E1) était de 720 pour l'étude ERASURE et de 171 pour les études JUNCTURE et FEATURE, représentant respectivement 240 et 57 patients par groupes.</p> <p>Par ailleurs, étant donné que 2 doses de sécukinumab étaient comparées au placebo dans l'objectif principal des études, l'erreur bilatérale de type I a été fixée à 2,5 % pour chaque comparaison. Avec le nombre de patients inclus par groupe de traitement, et en supposant que 5% des patients du groupe placebo obtiennent une réponse clinique (réponse PASI 75 et réponse IGA 0 ou 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'étude ERASURE avait une puissance supérieure à 99 % selon un test de Fisher exact pour montrer un taux de réponse PASI 75 de 55 % et un taux de réponse IGA 0 ou 1 de 30% chez les patients recevant sécukinumab, ▪ les études JUNCTURE et FEATURE avaient une puissance supérieure à 99% selon un test de Fisher exact pour montrer un taux de réponse PASI 75 de 55%, et une puissance de 90% pour montrer un taux de réponse IGA 0 ou 1 de 30% chez les patients recevant le sécukinumab.
Analyse statistique	<p>La population d'analyse des critères d'évaluation de l'efficacité était constituée par l'ensemble des patients ayant été assigné dans un groupe de traitement (ITT). Concernant les analyses de tolérance, la population prise en compte était constituée par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p>Les données manquantes concernant les réponses PASI ou IGA étaient considérées comme des échecs quelle que soit la raison de non disponibilité des données. Les données manquantes concernant les scores PASI ou IGA étaient imputées en utilisant la méthode « <i>Last Observation Carried Forward</i> » (LOCF).</p> <p>Concernant le critère d'évaluation principal, les analyses visant à démontrer une différence significative entre les groupes sécukinumab et placebo ont été réalisées selon un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel. En cas de réponse PASI 75 ou IGA de 0 ou 100 % dans l'un des groupes, un test de Fischer exact était alors utilisé. A noter que les mêmes tests statistiques étaient utilisés pour l'analyse de la réponse PASI 90.</p> <p>La multiplicité des tests et l'inflation du risque α ont été prises en compte dans l'analyse statistique.</p>

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Répartition des effectifs :

Effectifs	ERASURE	JUNCTURE	FEATURE
Effectif total	738	182	177
Sécukinumab 150 mg	245	61	59
Sécukinumab 300 mg	245	60	59
Placebo	248	61	59

Selon les études, 93,5 à 100 % des patients randomisés ont effectué entièrement la phase d'induction de 12 semaines. Les principales raisons d'arrêt du traitement au cours de cette phase ont été la décision du patient ou de son représentant ou la survenue d'un événement indésirable (fréquence similaire dans les groupes sécukinumab et placebo).

⁴ ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

Dans l'étude ERASURE, 10,5 % des patients ont arrêté prématurément l'étude au cours de la phase d'entretien, principalement pour effet indésirable (de façon plus importante chez les patients non traités par sécukinumab : 5,6 % versus 2,0 à 3,8 % chez les patients ayant reçu le sécukinumab 300 mg), efficacité insuffisante et décision du patient ou de son représentant. Les données de la phase d'entretien ne sont pas disponibles pour les deux autres études.

Dans chacune des études, les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes à l'inclusion.

Les patients inclus dans ces études étaient âgés en moyenne de 44,7 et 45,9 ans majoritairement des hommes (entre 66,1 % et 69,0 %).

Leur psoriasis avait été diagnostiqué depuis, en moyenne, 17,4 à 20,5 ans.

Leur score PASI moyen était compris entre 20,1 et 22,1 et le psoriasis affectait en moyenne entre 27,4 et 32,0% de la surface corporelle des patients.

Un psoriasis sévère (score PASI > 20 ou le score IGA = 4) était observé chez 30 % à 45,3 %. Le score DLQI moyen était de 12,0 à 13,9 témoignant d'un impact important de la maladie sur la qualité de vie.

Un rhumatisme psoriasique était associé dans 18,8 à 23,2 % des cas en fonction des groupes dans les études ERASURE et JUNCTURE (données non disponibles pour l'étude FEATURE).

Concernant les antécédents de traitement :

- 55,5 à 67,2 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) anti-psoriasique (dont 65 % étaient en échec de traitement),
- environ la moitié des patients avaient reçu un traitement systémique non biologique, dont 72 à 89 % étaient en échec et 16 à 28 % en échec d'au moins 2 traitements systémiques,
- 23,6 à 43,5 % des patients avaient déjà reçu un traitement biologique (dont 33,3 à 53,2 % étaient en échec de traitement). 46,3 % des patients avaient pris un anti-IL 12/23 et 66,2 % un anti-TNF
- 32,8 à 44,5 % des patients étaient naïfs de traitement systémique.

Co-critères de jugement principaux :

Dans les trois études, le sécukinumab 300 mg a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux (voir tableau 1) :

- le **pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12** a atteint des valeurs de 76 à 87 % avec le sécukinumab 300 mg versus 0 à 5 % avec le placebo ;
- le **pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S12** a atteint des valeurs de 65 à 73 % versus 0 à 2,4 % avec le placebo.

Critères de jugement secondaires :

- **Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12** a atteint des valeurs de 55 à 60 % avec le sécukinumab 300 mg versus 0 à 1,25 % avec le placebo ($p < 0,0001$) ;
- **Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 ayant maintenu leur réponse à S52** a été de 80 % avec le sécukinumab 300 mg dans l'étude ERASURE.
- **Le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S12 ayant maintenu leur réponse S52** a été de 74,4 % dans l'étude ERASURE.
- **Le score DLQI entre S12 et l'inclusion** a varié de -80,2 % à -81 % avec le sécukinumab 300 mg versus -9,1 % à +25,1 % avec le placebo ($p < 0,0001$). La diminution du score DLQI observée avec le sécukinumab 300 mg s'est maintenue après 52 semaines.

Tableau 1 : Pourcentage de répondeurs PASI 75 et IGA 0 ou 1 à la semaine 12 dans les études ERASURE, JUNCTURE et FEATURE

	ERASURE		JUNCTURE		FEATURE	
	Sécukinumab 300 mg n=245	Placebo n=248	Sécukinumab 300 mg n=60	Placebo n=61	Sécukinumab 300 mg n=59	Placebo n=59
Réponse PASI 75 à la semaine 12						
Proportion de patients obtenant une réponse PASI 75, n/N (%)	200/245 (81,6)	11/246 (4,5)	52/60 (86,7)	2/61 (3,3)	44/58 (75,9)	0
OR [IC ₉₅]	82,7 [38,7 ; 176,7]		83,4 [70,7 ; 91,7]		75,9 [61,5 ; 86,1]	
p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Réponse IGA 0 ou 1 à la semaine 12						
Proportion de patients obtenant une réponse IGA 0 ou 1, n/N (%)	160/245 (65,3)	6/246 (2,4)	44/60 (73,3)	0	40/58 (69,0)	0
OR [IC ₉₅]	70,5 [28,7 ; 172,7]		73,3 [58,8 ; 83,9]		69,0 [53,5 ; 80,5]	
p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Données exploratoires :

Le pourcentage de répondeurs PASI 100 à S12 a atteint des valeurs de 28,6 %, 26,7 % et 43,1 % avec le sécukinumab 300 mg dans les études ERASURE, JUNCTURE et FEATURE versus 0,8 %, 0 % et 0 % avec le placebo (données exploratoires).

Analyses en sous-groupes en fonction des traitements antérieurs dans l'étude ERASURE (voir tableau 2) :

Tableau 2 : Résultats sur le score PASI 75 et le score IGA 0 ou 1 dans différents sous-groupes de patients en fonction des traitements antérieurs (ERASURE)

	Sécukinumab 300 mg	Placebo
Proportion de patients ayant une réponse PASI 75 à S12, n/N (%)		
Patients naïfs de traitement systémique*	73/82 (89,0)	6/101 (5,9)
Patients en échec de traitement systémique non biologique	78/100 (78,0)	4/77 (5,2)
Patients en échec de traitement biologique	11/19 (57,9)	3/24 (12,5)
Proportion de patients ayant une réponse IGA 0 ou 1 à S12, n/N (%)		
Patients naïfs de traitement systémique*	57/82 (69,5)	4/101 (4,0)
Patients en échec de traitement systémique non biologique	58/100 (58,0)	2/77 (2,6)
Patients en échec de traitement biologique	11/19 (57,9)	1/24 (4,2)

* incluant traitements systémiques conventionnels et biologiques

8.1.2 Etudes versus comparateurs actifs

	Versus placebo et versus étanercept Etude FIXTURE
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo sur les co-critères principaux de réponse PASI 75 et de réponse IGA mod 2011 de niveau 0 mesurés à la semaine 12 chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.
Méthode	Etudes de phase III, randomisées en double aveugle vs placebo, d'une durée de 52 semaines.
Critères d'inclusion	Idem études versus placebo.
Critères de non inclusion	Idem études versus placebo. Exposition antérieure à l'étanercept
Groupes de traitements	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Sécukinumab 150 mg ▪ Etanercept 50 mg ▪ Placebo
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 300 mg : 2 injections SC de 150 mg à S0 puis aux semaines 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 et 48. De plus, 2 injections SC de placebo étaient réalisées aux semaines 13, 14 et 15 afin de maintenir l'insu vis-à-vis du groupe placebo. Afin de maintenir l'insu vis-à-vis du groupe étanercept, un placebo était administré par voie SC 2 fois/semaine de S0 à S12 puis une fois/semaine jusqu'à S51. ▪ Sécukinumab 150 mg : 1 injection SC de 150 mg + 1 injection de placebo administrées selon les mêmes modalités que le sécukinumab 300 mg ; ▪ Etanercept 50 mg : 2 fois/semaine de S0 à S12 puis une fois/semaine jusqu'à S51. Afin de maintenir le double aveugle, un placebo était administré sous forme de 2 injections SC aux semaines 1, 2, 3, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 et 48, à la place du sécukinumab. ▪ Placebo : placebo d'étanercept administré 2 fois/semaine par SC jusqu'à S12, et placebo de sécukinumab (2 injections SC) à S0 et aux semaines 1, 2, 3, 4 et 8. A S12, les répondeurs PASI 75 continuaient de recevoir des placebos administrés aux semaines 12, 13, 14, 15, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 et 48 (placebo de sécukinumab), ainsi qu'une fois par semaine jusqu'à S51 (placebo d'étanercept). Les autres étaient à nouveau randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir sécukinumab 150 mg ou 300 mg administré aux mêmes intervalles, selon les mêmes modalités que pour les patients recevant le sécukinumab dès la randomisation.
Co-critères de jugement principaux	Comparaison au placebo en termes de : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Répondeurs PASI 75 à la semaine 12 ▪ Répondeurs IGA mod 2011 de niveau 0 ou 1 à la semaine 12
Parmi les critères de jugement secondaires	Comparaison sécukinumab versus étanercept en termes de : <ul style="list-style-type: none"> ▪ répondeurs PASI 75 à S12 ▪ répondeurs IGA 0 ou 1 à S12 ▪ répondeurs PASI 90 et PASI 100 à S12 ▪ maintien de la PASI 75 entre les semaines 12 et 52 ▪ maintien de la réponse IGA 0 ou 1 entre les semaines 12 et 52 ▪ Score DLQI.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul de l'effectif était basé sur l'objectif secondaire clé de non-infériorité de sécukinumab par rapport à étanercept sur la réponse PASI 75 à la semaine 12. Le nombre total de patients à inclure était de 1 264, représentant 316 patients par groupe. L'étude avait une puissance supérieure à 99 % selon un test de Fisher exact pour montrer un taux de réponse PASI 75 de 55 % et un taux de réponse IGA 0 ou 1 de 30 % chez les patients recevant sécukinumab,
Analyse statistique	Idem études versus placebo. La multiplicité des tests et l'inflation du risque α ont été prises en compte dans l'analyse statistique. Après l'analyse de non-infériorité du sécukinumab par rapport à l'étanercept, une analyse de supériorité était prévue dans le protocole. A borne de non-infériorité été fixée à -10 %.

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Au total, 1 306 patients ont été randomisés, dont :

- 327 dans le groupe sécukinumab 150 mg,
- 327 dans le groupe sécukinumab 300 mg,
- 326 dans le groupe étanercept,
- 326 dans le groupe placebo.

La majorité des patients (94,4 %) a effectué la phase d'induction de 12 semaines. Les principales raisons d'arrêt du traitement au cours de cette phase étaient la décision du patient ou de son représentant, la survenue d'un événement indésirable et une efficacité insuffisante.

Au cours de la phase d'entretien (entre S12 et S52, 133 patients (10,2 % des patients randomisés) ont arrêté le traitement. Les principales raisons d'arrêt ont été les mêmes que lors de la phase d'induction et la survenue d'une grossesse.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes à l'inclusion.

Les patients étaient âgés en moyenne de 44,4 ans, majoritairement des hommes (71,1 %).

Leur psoriasis avait été diagnostiqué depuis 16,6 ans en moyenne.

Leur score PASI moyen était de 23,70 et le psoriasis affectait en moyenne 34,4 % de la surface corporelle des patients.

La proportion de patients ayant un psoriasis sévère (score PASI > 20 ou IGA = 4) était de 38,3 % à 52,1 %. Le score DLQI moyen de 13,4 témoignant d'un impact important de la maladie sur la qualité de vie.

Un rhumatisme psoriasique était associé dans 14,7 % des cas.

Concernant les antécédents de traitement :

- 64,01 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) anti-psoriasique (dont 81,58 % étaient en échec de traitement),
- 12,48 % des patients avaient déjà reçu un traitement biologique (dont 36,20 % étaient en échec de traitement)
- 35,9 % étaient naïfs de traitement systémique antipsoriasique.

Co-critères de jugement principaux : comparaison au placebo

Le sécukinumab 300 mg a été supérieur au placebo pour les deux co-critères de jugement principaux :

- pourcentage de **répondeurs PASI 75 à S12** : 77,1 % avec le sécukinumab 300 mg vs 4,9 % avec le placebo (OR = 65,95, IC_{95%} = [36,07 ; 120,59] ; p < 0,0001).
- pourcentage de **répondeurs IGA 0 ou 1 à S12** : 62,5 % vs 2,8 % (OR = 79,13, IC_{95%} = [35,97 ; 174,09] ; p < 0,0001).

Critères de jugement secondaires : comparaison à l'étanercept

▪ Répondeurs PASI 75 à S12 :

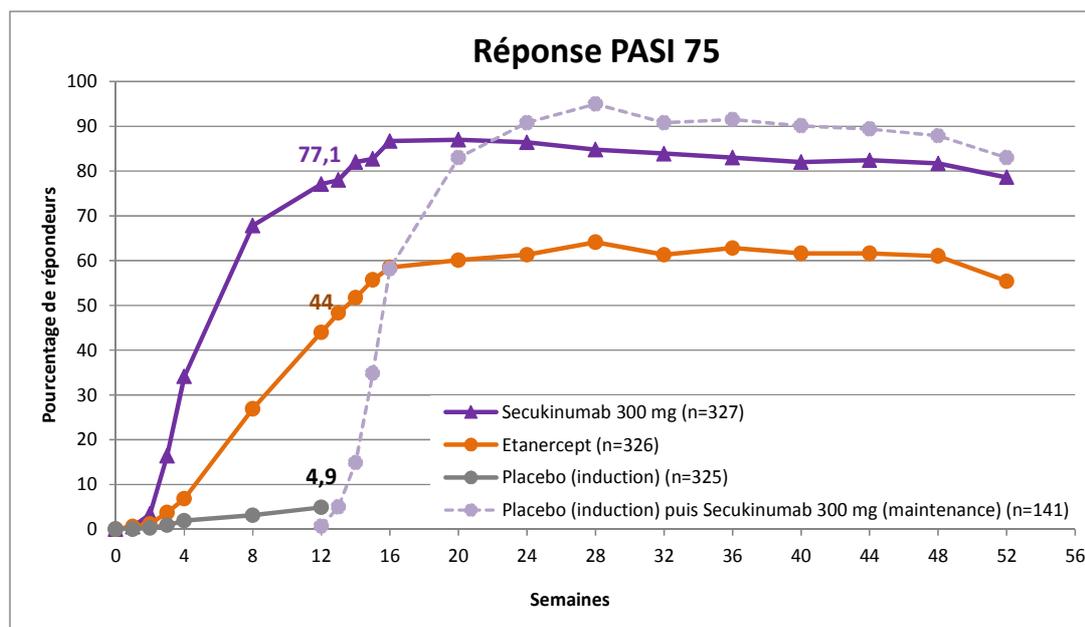
Dans la population ITT, le sécukinumab 300 mg a été non-inférieur à l'étanercept en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 77,1 % avec le sécukinumab 300 mg versus 44,0 % avec l'étanercept soit une différence de 32,80, avec un IC_{95%} = [24,06 ; 41,53] dont la borne inférieure est > -10 %.

La non-infériorité du sécukinumab par rapport à l'étanercept a également été démontrée dans la population PP avec une différence entre les groupes de 32,30 %, IC_{95%} = [23,31 ; 41,30].

De plus, la supériorité du sécukinumab 300 mg par rapport à l'étanercept a été démontrée sur ce critère (OR = 4,69, IC_{95%} = [3,28 ; 6,70], p < 0,0001).

L'évolution de la réponse PASI 75 au cours des 52 semaines de l'étude est présentée dans la figure 1.

Figure 1 : Evolution du pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 au cours de l'étude.

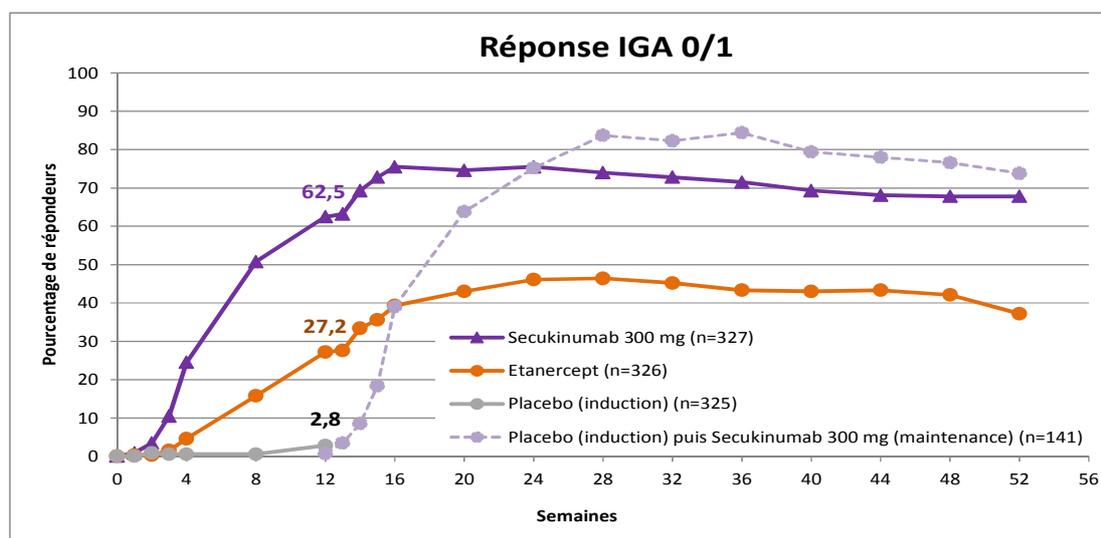


▪ Répondeurs IGA 0 ou 1 à S12 :

Le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S12 a été plus important dans le groupe sécukinumab 300 mg que dans le groupe étanercept : 62,5 % vs 27,2 %, OR = 4,91, IC_{95%} = [3,46 ; 6,97], p < 0,0001).

L'évolution de la réponse IGA 0 ou 1 au cours des 52 semaines de l'étude est présentée dans la figure 2.

Figure 2 : Evolution du pourcentage de patients ayant une réponse IGA 0 ou 1 au cours de l'étude.

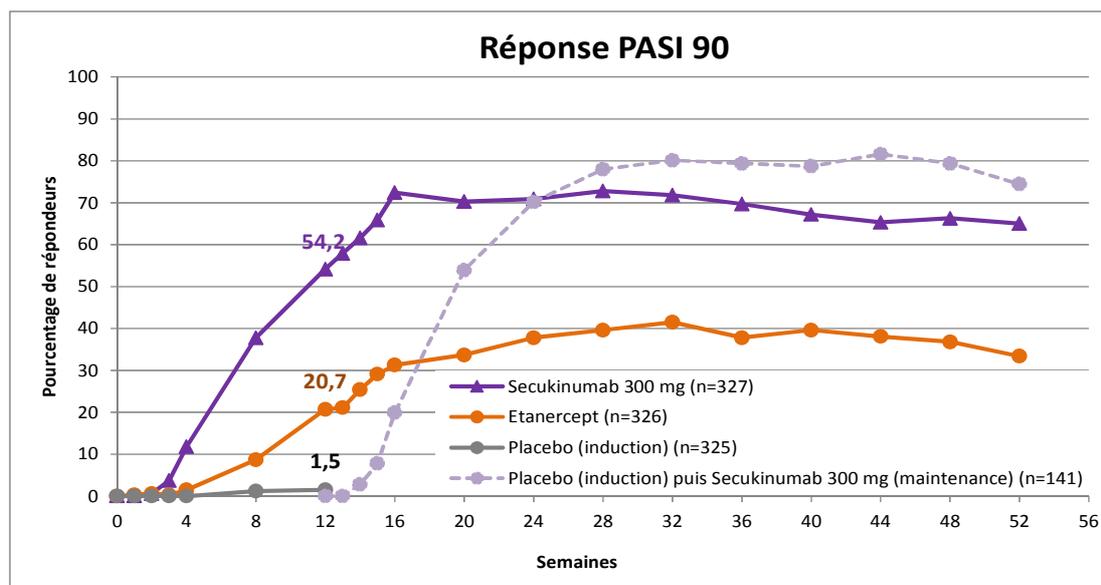


▪ Répondeurs PASI 90 à S12 :

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 a été plus important dans le groupe sécukinumab 300 mg que dans le groupe étanercept : 54,2 % versus 20,7 % (p < 0,0001).

L'évolution de la réponse IGA 0 ou 1 au cours des 52 semaines de l'étude est présentée dans la figure 3.

Figure 3 : Evolution du pourcentage de patients ayant une réponse PASI 90 au cours de l'étude.



▪ **Maintien de la PASI 75 entre les semaines 12 et 52 pour les patients répondeurs PASI 75 à S12 :**

La réponse PASI 75 a été maintenue entre S12 et S52 pour 84,3 % des patients du groupe sécukinumab 300 mg et 72,5 % des patients du groupe étanercept.

▪ **Répondeurs PASI 100 à S12 :**

Le pourcentage de répondeurs PASI 100 a été de 24,1 % dans le groupe sécukinumab et de 4,3 % dans le groupe placebo (donnée exploratoire).

▪ **Variation du score DLQI à S12 :**

Entre l'inclusion et S12, le score DLQI a diminué de -78,8 % avec le sécukinumab 300 mg versus -56,0 % avec l'étanercept et versus -3,6 % avec le placebo ($p < 0,0001$). Cette différence s'est maintenue après 52 semaines.

Données exploratoires :

Analyses en sous-groupes en fonction des traitements antérieurs (voir tableau 3) :

Tableau 3 : Résultats sur le score PASI 75 et le score IGA 0 ou 1 dans différents sous-groupes de patients en fonction des traitements antérieurs (FIXTURE)

FIXTURE	Sécukinumab 300 mg	Etanercept	Placebo
Proportion de patients ayant une réponse PASI 75, n/N (%)			
Patients naïfs de traitement systémique*	90/117 (76,9)	50/112 (44,6)	5/122 (4,1)
Patients en échec de traitement systémique non biologique	124/163 (76,1)	65/158 (41,1)	11/170 (6,5)
Patients en échec de traitement biologique	11/16 (68,8)	6/16 (37,5)	0
Proportion de patients ayant une réponse IGA 0 ou 1, n/N (%)			
Patients naïfs de traitement systémique*	76/117 (65,0)	30/112 (26,8)	3/122 (2,5)
Patients en échec de traitement systémique non biologique	97/163 (59,5)	41/158 (25,9)	6/170 (3,5)
Patients en échec de traitement biologique	6/16 (37,5)	4/16 (25,0)	0

* incluant traitements systémiques conventionnels et biologiques

	Versus ustekinumab Etude CLEAR
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport à l'ustekinumab sur la réponse PASI 90 à la semaine 16 chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.
Méthode	Etude de phase IIIb, randomisées en double aveugle vs placebo, d'une durée de 52 semaines.
Critères d'inclusion	Idem études versus placebo.
Critères de non inclusion	Idem études versus placebo. Exposition antérieure à l'ustekinumab.
Groupes de traitements	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Ustekinumab 45 mg ou 90 mg en fonction du poids selon le RCP
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sécukinumab 300 mg (2 injections SC de 150 mg) administré à S0 puis aux semaines 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 et 48, ▪ ustekinumab : 45 mg chez les patients de moins de 100 kg (1 injection de 45 mg + 1 injection de placebo), ou 90 mg chez les patients de plus de 100 kg (2 injections de 45 mg), administré à S0 et aux semaines 4, 16, 28 et 40. Afin de maintenir le double aveugle vis-à-vis du sécukinumab, un placebo était administré sous forme de 2 injections sous-cutanées aux semaines 1, 2, 3, 8, 12, 20, 24, 32, 36, 44 et 48.
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répondeurs PASI 90 à la semaine 16
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Principaux critères de jugement secondaires</u> : ▪ Répondeurs PASI 75 à la semaine 4 ▪ Répondeurs PASI 90 à la semaine 52 (résultats non encore disponibles) ▪ <u>Autres critères</u> : ▪ Répondeurs PASI 75 et PASI 90 à la semaine 12 ▪ Score DLQI à la semaine 16
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre total de patients à inclure était de 640, représentant 320 patients par groupe.</p> <p>Le critère d'évaluation principal (proportion de patients avec une réponse PASI 90 à la semaine 16) est testé avec un risque $\alpha = 5\%$ bilatéral. Cette proportion dans le groupe sécukinumab était estimée à 71% (d'après les données de phase III) et entre 44 % et 50 % selon la dose dans le groupe ustekinumab (d'après les données des études PHOENIX 1ⁱ et PHOENIX 2ⁱⁱ).</p> <p>Ainsi, avec 320 patients par groupe, et supposant un taux de réponse PASI 90 à la semaine 16 de 51% dans le groupe ustekinumab, la puissance de l'étude est supérieure à 99 % pour montrer un taux de 71 % dans le groupe sécukinumab.</p>
Analyse statistique	<p>Idem études versus placebo.</p> <p>La multiplicité des tests et l'inflation du risque α ont été prises en compte pour l'analyse des critères de jugement secondaires à l'aide d'une procédure d'analyse hiérarchisée.</p>

Résultats :

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :

Au total, 676 patients ont été randomisés dont :

- 337 dans le groupe sécukinumab 300 mg,
- 339 dans le groupe ustekinumab.

Les motifs d'arrêts de traitements ou d'arrêt d'étude étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Les plus fréquents étaient : décision du patient (1,0 %), évènement indésirable (1,0 %) et déviation au protocole (0,7 %).

Les patients étaient âgés en moyenne de 44,9 ans, majoritairement des hommes (71,2 %). Leur psoriasis avait été diagnostiqué depuis 17,8 ans en moyenne.

Leur score PASI moyen était de 21,61 et le psoriasis affectait en moyenne 32,3 % de la surface corporelle des patients.

Les proportions de patients ayant un psoriasis sévère (score PASI > 20 ou IGA = 4) étaient comprises entre 37 % à 47 %.

Le score DLQI moyen d'environ 13 témoignant d'un impact important de la maladie sur la qualité de vie.

Un rhumatisme psoriasique était associé dans 18,2 % des cas.

Concernant les antécédents de traitement, 67,5 % des patients avaient déjà reçu un traitement systémique (conventionnel ou biologique) anti-psoriasique (dont 93,6 % étaient en échec de traitement), 13,6 % des patients avaient déjà reçu un traitement biologique (dont 76,1 % étaient en échec de traitement) et 32,5 % étaient naïfs de traitement systémique.

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires à l'inclusion entre les groupes, toutefois, il convient de noter que, par rapport au groupe ustekinumab, les patients du groupe sécukinumab 300 mg :

- étaient plus souvent des femmes,
- avaient une ancienneté du psoriasis légèrement plus longue,
- présentaient légèrement plus souvent un rhumatisme psoriasique.

Critère de jugement principal :

Le pourcentage de **répondeurs PASI 90 à S16** a été plus important dans le groupe sécukinumab 300 mg que dans le groupe ustekinumab : 79,0 % vs 57,6 % ; OR = 2,81, IC_{95%} = [1,99 ; 3,97] ; p < 0,0001).

Critères de jugement secondaires :

▪ **Répondeurs PASI 75 à S4 :**

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S4 a été plus important dans le groupe sécukinumab que dans le groupe ustekinumab : 50,0 % vs 20,6 % ; OR = 3,85, IC_{95%} = [2,74 ; 5,42] ; p < 0,0001).

▪ **Répondeurs PASI 75 et PASI 90 à S12 :**

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 a été plus important dans le groupe sécukinumab que dans le groupe ustekinumab : 91,0 % vs 79,1 % (p < 0,0001).

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 a été plus important dans le groupe sécukinumab que dans le groupe ustekinumab : 72,8 % vs 53,4 % (p = 0,0001).

▪ **Variation du score DLQI à S16 :**

La diminution du score DLQI (amélioration de la qualité de vie) à S16 par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe sécukinumab que dans le groupe ustekinumab : -11,8 (-85,8 %) versus -10,6 (-73,1 %) (p < 0,001).

Le pourcentage de patient ayant un score DLQI 0/1 à S16 a été plus important dans le groupe sécukinumab par rapport au groupe ustekinumab : 71,9 % versus 57,4 %, p < 0,0001).

Analyse en sous-groupes en fonction des traitements antérieurs (voir tableau 4) :

Tableau 4 : Résultats sur le score PASI 90 dans différents sous-groupes de patients en fonction des traitements antérieurs (CLEAR)

	Sécukinumab 300 mg	Ustekinumab	p
Proportion de patients ayant une réponse PASI 90, n/N (%)			
Patients naïfs de traitement systémique*	95/112 (84,8)	66/107 (61,7)	0,0003
Patients en échec de traitement systémique conventionnel (non biologique)	153/203 (75,4)	117/206 (56,8)	< 0,0001
Patients en échec d'au moins 2 traitements systémiques conventionnels (non biologique)	52/72 (72,2)	33/76 (43,4)	0,0001
Patients en échec de traitement biologique	22/36 (61,1)	16/34 (47,1)	0,3513

* incluant traitements systémiques conventionnels et biologiques

8.1.3 Données complémentaires

➤ Extension à 3 ans des études ERASURE et FIXTURE (étude A2302E1, données intermédiaires à 2 ans non publiées)

Cette étude, randomisée en double aveugle, a regroupé les patients des études ERASURE et FIXTURE après 52 semaines de traitement et pour une durée de suivi supplémentaire de 3 ans, pour lequel les données intermédiaires à 2 ans sont disponibles.

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité du sécukinumab (150 mg ou 300 mg) jusqu'à la semaine 156, chez les patients ayant eu une réponse PASI 75 à la semaine 52 des études ERASURE et FIXTURE. Les répondeurs PASI 50 mais non PASI 75 ont été analysés séparément.

A la semaine 52 les patients PASI 75 traités par sécukinumab 150 mg ou 300 mg ont été randomisés soit pour poursuivre leur traitement soit pour recevoir un placebo pendant 104 semaines supplémentaires.

Les patients mis sous placebo pouvaient recevoir le sécukinumab 150 ou 300 mg en cas de rechute (4 injections hebdomadaires puis injections mensuelles).

En cas de rechute dans les groupes sécukinumab, les patients recevaient une dose de charge de placebo pendant 4 semaines puis reprenaient le traitement par sécukinumab toutes les 4 semaines.

Résultats du groupe sécukinumab 300 mg :

Sur les 1 366 patients ayant terminé les études ERASURE et FIXTURE, 995 patients répondeurs PASI 75 ont été randomisés dans l'étude d'extension (363 patients dans le groupe sécukinumab 300 mg, 301 dans le groupe sécukinumab 150 mg, 181 dans le groupe placebo jusqu'à rechute suivi de sécukinumab 300 mg et 150 mg dans le groupe placebo jusqu'à rechute suivi de sécukinumab 150 mg).

A la semaine 52, tous les patients étaient répondeurs PASI 75. A la semaine 104, 88,2 % ont maintenu leur réponse PASI 75. Dans le groupe placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 a diminué progressivement (voir l'évolution du pourcentage de répondeurs PASI 75 de la semaine 52 à la semaine 104 dans le schéma 1).

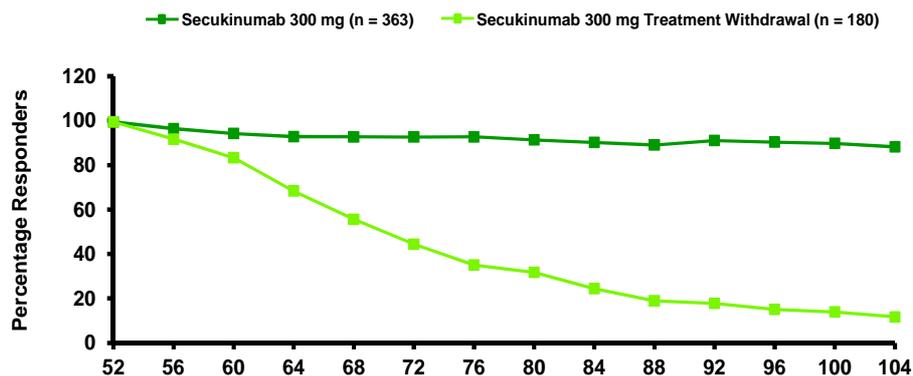
Des courbes similaires ont été obtenues pour l'évolution au cours du temps du pourcentage de répondeurs PASI 90 et PASI 100.

A la semaine 52, 83,2 % des patients étaient répondeurs PASI 90. Parmi eux, 70,6 % ont maintenu leur réponse PASI 90 à la semaine 104.

A la semaine 52, 52,6 % des patients étaient répondeurs PASI 100. Parmi eux, 43,9 % ont maintenu leur réponse PASI 100 à la semaine 104.

A la semaine 52, 85,1 % des patients étaient répondeurs IGA 0 ou 1. Parmi eux, 69,8 % ont maintenu leur réponse IGA 0 ou 1 à la semaine 104. Dans le groupe placebo, le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 a diminué progressivement au cours du temps.

Schéma 1 : Evolution de la réponse PASI 75 de la semaine 52 à la semaine 104



➤ Méta-analyse de comparaison mixte

Une méta-analyse de comparaison mixte a été réalisée par le laboratoire dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du sécukinumab à celle des autres biothérapies (étanercept, adalimumab, infliximab et ustekinumab) chez des patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

L'efficacité a été évaluée notamment en termes de réponse PASI 75 et PASI 90 à 12 et 16 semaines.

L'analyse a été menée selon une approche binomiale, à l'aide d'une méthode bayésienne utilisant des modèles à effets fixes ou à effets aléatoires.

Les études incluses devaient être comparatives randomisées prospectives, des études observationnelles ou des revues systématiques (dont les méta-analyses) ayant évalué les traitements suivants : étanercept 50 mg ; adalimumab 40 mg ; infliximab 5 mg/kg ; ustekinumab 45 mg/90 mg ; sécukinumab 300 mg.

Résultats :

Une recherche exhaustive de la littérature a permis d'inclure 33 études dans la méta-analyse dont 6 études ont évalué l'étanercept, 6 l'adalimumab, 6 l'infliximab, 7 l'ustekinumab et 6 le sécukinumab.

Les patients inclus étaient âgés en moyenne entre 38 et 57,4 ans, principalement des hommes (53,2 à 90,0 %) et avaient un score PASI moyen au début du traitement entre 10,4 et 30,3.

Le modèle à effets fixes et le modèle à effet aléatoire ont donné des résultats similaires.

A 12 semaines :

- le sécukinumab 300 mg a été supérieur à l'adalimumab 40 mg, l'étanercept 50 mg et l'ustekinumab 45 et 90 mg sur la réponse PASI 75 mais aucune différence significative n'a été mise en évidence versus infliximab ;
- en termes de réponse PASI 90, le sécukinumab a été supérieur à ces mêmes traitements ainsi qu'à l'adalimumab 80/40 mg mais aucune différence significative n'a été mise en évidence versus ustekinumab 90 mg et infliximab.

A 16 semaines :

- le sécukinumab 300 mg a été supérieur à l'adalimumab 80/40 mg, l'étanercept 50 mg et l'ustekinumab 45 et 90 mg mais aucune différence significative n'a été mise en évidence versus infliximab ;
- en termes de réponse PASI 90, le sécukinumab 300 mg a été supérieur à l'adalimumab 80/40 mg, l'étanercept et l'ustekinumab 45 mg mais aucune différence significative n'a été mise en évidence versus infliximab.

Malgré les limites de cette méta-analyse de comparaison mixte en raison de l'hétérogénéité des études (protocole et populations incluses), ces résultats sont cohérents avec ceux des études pour

les comparaisons versus étanercept et ustekinumab. La supériorité du sécukinumab par rapport à l'adalimumab doit être confirmée dans des études cliniques et la comparaison du sécukinumab par rapport à l'infliximab doit être mieux étudiée afin de pouvoir conclure sur l'efficacité relative de ces deux médicaments.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée.

En raison du mécanisme d'action de COSENTYX, des infections cutanéomuqueuses non graves à *Candida* ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le sécukinumab 300 mg versus 1,00 pour 100 patients-année pour le placebo).

Les études cliniques n'ont rapporté aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose. Toutefois, COSENTYX ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'initiation de COSENTYX chez les patients présentant une tuberculose latente.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec COSENTYX.

Une neutropénie a été plus fréquemment observée avec le sécukinumab qu'avec le placebo, mais la plupart des cas étaient légers, transitoires et réversibles. Une neutropénie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grade 3) a été rapportée chez 18 des 3 430 patients (0,5%) sous sécukinumab, sans effet-dose et sans relation temporelle avec des infections chez 15 de ces 18 cas. Aucun cas de neutropénie plus sévère n'a été rapporté. Chez les trois autres cas, des infections non graves ayant répondu à une prise en charge standard et n'ayant pas nécessité l'arrêt de COSENTYX ont été rapportées.

Lors des études cliniques, des cas d'urticaire et un cas de réaction anaphylactique au COSENTYX ont été observés. En cas de survenue de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de COSENTYX doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Moins de 1 % des patients traités par COSENTYX ont développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. Environ la moitié des anticorps dirigés contre le médicament, apparus au cours du traitement étaient neutralisants, mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques.

8.2.2 Données issues des études cliniques

➤ Etude FIXTURE versus étanercept

Phase d'induction :

Au cours de la période d'induction, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 58,4 %, 55,5 %, 57,6 % et 49,8 % respectivement dans les groupes sécukinumab 150 mg, 300 mg, étanercept et placebo. La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections et infestations dont la fréquence était plus importante dans les groupes sécukinumab (30,9 % et 26,7 %) et étanercept (24,5 %) que dans le groupe placebo (19,3 %).

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 20,1 %, dans les groupes sécukinumab, 22,9 % dans le groupe étanercept et 14,7 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables graves ont été peu fréquents : au moins un événement indésirable grave observé chez 2,1 %, 1,2 %, 0,9 % et 1,8 % respectivement dans les groupes sécukinumab 150 mg, 300 mg, étanercept et placebo. Aucun événement indésirable grave n'a été observé plus d'une fois à l'exception des surdosages (1 cas dans les groupes sécukinumab 150 mg, 300 mg et placebo).

Les réactions au site d'administration ont été moins fréquentes dans les groupes sécukinumab (n = 3, 0,5 %) et placebo (n = 2, 0,6 %) que dans le groupe étanercept (n = 34, 10,5 %).

Les réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 4,7 % et 4,6 % dans les groupes sécukinumab et étanercept versus 0,6 % dans le groupe placebo.

Un cas d'exacerbation de la maladie de Crohn a été rapporté dans le groupe sécukinumab 150 mg. Ce cas jugé grave, ayant conduit à l'arrêt du traitement, a été considéré comme lié au traitement. Dans le groupe étanercept, un cas de rectocolite hémorragique non grave a été rapporté suspecté d'être lié au traitement.

Tolérance à 52 semaines :

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 77,6 %, 80,5 %, 78,3 % et 51,3 % respectivement dans les groupes sécukinumab 150 mg, 300 mg, étanercept et placebo. Le profil de tolérance à 52 semaines a été similaire à celui observé lors de la phase d'induction.

Les infections et infestations ont été les événements indésirables les plus fréquents (51,2 %, 57,6 %, 52,6 % et 19,9 % respectivement dans les groupes sécukinumab 150 mg, 300 mg, étanercept et placebo).

Une candidose a été rapportée chez 2,3 % et 4,7 % des patients dans les groupes sécukinumab 150 mg et 300 mg et chez 1,2 % des patients dans le groupe étanercept. Les candidoses ont été d'intensité légère à modérée dans les groupes sécukinumab et 2/4 candidoses du groupe étanercept ont été d'intensité sévère. A la semaine 52 la plupart des cas de candidoses ont été résolus.

Deux cas (0,6 %) de tuberculose latente ont été rapportés dans le groupe étanercept.

Le pourcentage d'événements indésirables liés au traitement a été de 31,1 %, dans les groupes sécukinumab, 33,1 % dans le groupe étanercept et 14,7 % dans le groupe placebo.

Les événements indésirables graves sont restés peu fréquents (5,1 à 6,2 % dans les groupes sécukinumab et étanercept et 2,1 % dans le groupe placebo).

Les réactions au site d'administration ont été moins fréquentes dans les groupes sécukinumab (1,1 %) que dans le groupe étanercept (11,1 %).

La fréquence des réactions d'hypersensibilité a été similaire dans les groupes sécukinumab (9,2 %) et étanercept (8,4 %).

Un deuxième cas grave de maladie inflammatoire intestinale (rectocolite hémorragique) a été rapporté dans le groupe sécukinumab 300 mg. Il a nécessité l'arrêt temporaire du traitement.

➤ **Etude CLEAR versus ustekinumab**

Au cours des 16 premières semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été 64,2 % dans le groupe sécukinumab et de 58,3 % dans le groupe ustekinumab.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des infections et infestations (29,3 % dans le groupe sécukinumab et 25,3 % dans le groupe ustekinumab), principalement des rhinopharyngites, et des céphalées (7,8 % versus 8,0 %).

Les événements indésirables ont été considérés comme liés au traitement chez 23 % des patients du groupe sécukinumab et 25,0 % de ceux du groupe ustekinumab.

Les événements indésirables d'intensité sévère ont été peu fréquents (3,6 % dans le groupe sécukinumab et 1,8 % dans le groupe ustekinumab), dont aucun n'a été rapporté plus d'une fois.

Les réactions d'hypersensibilité ont concerné 6,5 % des patients du groupe sécukinumab et 5,4 % patients du groupe ustekinumab, essentiellement des cas d'eczéma et d'urticaire.

08.3 Plan de gestion des risques

Dans le premier plan européen de gestion des risques, 3 risques ont été considérés comme identifiés et 6 autres ont été considérés comme potentiels, pour lesquels seules des mesure de routine de surveillance et de minimisation du risque sont requises :

Risques identifiés :

- infections et infestations
- neutropénie
- hypersensibilité

Risques potentiels :

- tumeurs malignes et non spécifiées
- événements cardiovasculaires majeurs
- immunogénicité
- maladie de Crohn
- réactivation de l'hépatite B
- interaction avec les vaccins vivants.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du sécukinumab 300 mg repose principalement sur 3 études randomisées en double aveugle versus placebo [ERASURE (n = 738), JUNCTURE (n = 182) et FEATURE (n = 177)] et 2 études comparatives randomisées en double aveugle versus comparateur actif, l'une versus placebo et étanercept (FIXTURE, n = 1306) et l'autre versus ustekinumab (CLEAR, n = 676). Les patients adultes inclus dans ces études avaient un psoriasis chronique en plaques insuffisamment contrôlé par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur. Les patients traités par sécukinumab ont reçu une dose hebdomadaire de 300 mg jusqu'à la semaine 4 puis une dose mensuelle de 300 mg jusqu'à la semaine 48.

Les quatre études ayant comparé le sécukinumab au placebo ont donné des résultats similaires d'une étude à l'autre montrant la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux. Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 ayant atteint des valeurs de 76 à 87 % avec le sécukinumab 300 mg versus 0 à 5 % avec le placebo ($p < 0,0001$) et le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S12 ayant atteint des valeurs de 63 à 73 % versus 0 à 2,4 % avec le placebo ($p < 0,0001$), ces effets observés peuvent être qualifiés d'importants.

La supériorité du sécukinumab a aussi été observée sur les critères de jugement secondaires, en particulier le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 avec des valeurs de 55 à 60 % dans le groupe sécukinumab 300 mg versus 0 à 1,25 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) et la variation du score DLQI entre S12 et l'inclusion ayant varié de -80,2 % à -81 % avec le sécukinumab 300 mg versus -9,1 % à +25,1 % avec le placebo ($p < 0,0001$).

Dans l'étude ERASURE, chez les patients traités du groupe sécukinumab, la réponse PASI 75 obtenue à la semaine 12 a été maintenue à la semaine 52 chez 80 % des patients et la réponse IGA 0 ou 1 chez 74,4 % des patients.

La supériorité du sécukinumab 300 mg par rapport à l'étanercept a été démontrée sur la réponse PASI 75 à S12 (77,1 % versus 44 %, OR = 4,69, IC_{95%} = [3,28 ; 6,70], $p < 0,0001$) et la réponse IGA 0 ou 1 à S12 (62,5 % vs 27,2 %, OR = 4,91, IC_{95%} = [3,46 ; 6,97], $p < 0,0001$) (critères de jugement secondaires de l'étude FIXTURE).

De même, le sécukinumab a été supérieur à l'ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 : 79,0 % vs 57,6 % (OR = 2,81, IC_{95%} = [1,99 ; 3,97] ; $p < 0,0001$) (critère de jugement principal).

Les patients traités par sécukinumab répondeurs PASI 75 à la semaine 52 dans les études ERASURE et FIXTURE ont été inclus dans une phase d'extension jusqu'à la semaine 156. Les résultats intermédiaires à la semaine 104 ont montré un maintien de la réponse PASI 75 jusqu'à ce terme dans le groupe sécukinumab alors que, dans le groupe placebo, le pourcentage de répondeurs PASI 75 diminue progressivement au cours du temps. Des résultats similaires ont été obtenus pour les répondeurs PASI 90, PASI 100 et IGA 0 ou 1.

Dans la stratégie thérapeutique actuellement validée, les biothérapies sont recommandées en cas d'échec des traitements systémiques conventionnels or les études cliniques du sécukinumab ont également inclus des patients en échec des traitements topiques et/ou de la photothérapie et/ou des traitements systémiques (conventionnels et biothérapies). Dans l'étude ERASURE, une analyse en sous-groupe chez les patients en échec de traitements systémiques conventionnels a mis en évidence un pourcentage de répondeur PASI 75 à S12 de 78 % dans le groupe sécukinumab 300 mg versus 5,2 % dans le groupe placebo. Dans l'étude FIXTURE, dans ce même sous-groupe de patients en échec de traitements systémiques conventionnels, le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 a été de 76,1 % dans le groupe sécukinumab 300 mg, 41,1 % dans le groupe étanercept et 6,5 % dans le groupe placebo. Dans l'étude CLEAR, chez les patients en échec de traitements systémiques conventionnels, le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 a été de 75,4 % dans le groupe sécukinumab et de 56,8 % dans le groupe ustekinumab. On ne dispose pas de données spécifiques dans le sous-groupe de patients en échec aux traitements topiques en comparaison avec les traitements systémiques conventionnels.

Malgré ses limites en raison de l'hétérogénéité des études (protocole et populations incluses), une méta-analyse de comparaison mixte a montré des résultats cohérents avec ceux des études pour les comparaisons versus étanercept et ustekinumab, La supériorité du sécukinumab par rapport à l'adalimumab mise en évidence par cette méta-analyse en réseau doit être confirmée dans des études cliniques et la comparaison du sécukinumab par rapport à l'infliximab doit être mieux étudiée afin de pouvoir conclure sur l'efficacité relative de ces deux médicaments.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après 52 semaines de traitement ont été des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Des candidoses ont également été rapportées de façon plus fréquente avec le sécukinumab qu'avec le placebo.

Le profil de tolérance du sécukinumab a été similaire à celui observé avec l'étanercept ou l'ustekinumab. Les données à 2 ans n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance, toutefois, des données à plus long terme sont nécessaires afin de d'étudier l'évolution de ce profil à long terme et d'évaluer notamment les risques potentiels cardio-vasculaires et tumoraux.

Le sécukinumab doit être utilisé avec prudence en cas d'infection chronique et de maladie de maladie de Crohn (risque d'exacerbation) et les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec le sécukinumab.

08.5 Programme d'études

▪ Etudes en cours

Les études FEATURE et JUNCTURE sont prolongées par voies d'amendement.

Trois autres études sont en cours (également prolongées par voies d'amendement) :

- étude A2312 dans le psoriasis en plaque palmo-plantaire,
- étude A2313 dans le psoriasis de l'ongle,
- étude A3301 (2PRECISE) dans le psoriasis pustuleux palmo-plantaire.

Toutes ces études sont prolongées jusqu'à ce que COSENTYX soit disponible sur le marché.

L'étude de phase 3b CLEAR (A2317) est toujours en cours. Un amendement est prévu, pour prolongation jusqu'à ce que COSENTYX soit disponible sur le marché.

▪ **Etude en phase d'extension**

Deux études d'extension sont actuellement en cours : l'étude A2302E1 regroupant les patients issus des études ERASURE et FIXTURE, et de l'étude A2304E1 regroupant les patients issus des études SCULPTURE et STATURE.

▪ **Etude demandée par l'EMA**

Dans le cadre du PGR, un registre visant à évaluer l'incidence et la nature des cancers dans une population en vraie vie, atteinte de psoriasis modéré à sévère et traitée par sécukinumab sera mis en place aux Etats-Unis.

L'objectif principal de ce registre est d'évaluer en vie réelle l'incidence et la nature des malignités chez les patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère traités par sécukinumab.

Il sera également systématiquement recueilli et analysé de façon longitudinal des données relatives aux traitements du psoriasis (biologiques et non biologiques) chez une cohorte de patients, permettant une meilleure compréhension de l'épidémiologie, de l'évolution naturelle de la maladie, des comorbidités, des schémas thérapeutiques pratiqués, de l'efficacité et de la tolérance comparées des traitements incluant les événements indésirables rares, avec sécukinumab en vie réelle.

Le rapport final est prévu en 2024.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'antraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et de l'aprémilast et des traitements systémiques biologiques (étanercept, infliximab, adalimumab et ustekinumab).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

L'aprémilast peut être utilisé en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, il peut être utile pour retarder la mise sous traitement par les traitements biologiques.

Les anti-TNF α étanercept, infliximab, adalimumab et l'ustekinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23, doivent être réservés au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, dans les formes chroniques sévères, définies par :

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

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

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du sécukinumab, COSENTYX 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

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

▮ Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme.

▮ Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du sécukinumab, COSENTYX 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids du psoriasis sur la santé publique est important. Dans la population, minoritaire, concernée par COSENTYX, il est modéré. Compte tenu des situations rares mais sévères de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés, de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limite leur emploi et du phénomène d'échappement thérapeutique lié à la perte d'efficacité dans le temps des traitements disponibles, il existe un besoin thérapeutique mal couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la sévérité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier.

Chez les patients en échec ou intolérants aux traitements systémiques conventionnels, au vu des données des essais disponibles (notamment gain en efficacité à court terme versus

ENBREL et STELARA), il est attendu, de la part de COSENTYX, un impact modéré sur la morbidité et la qualité de vie par rapport à ces biothérapies.

Cependant, compte tenu :

- des incertitudes à long terme sur la tolérance, en particulier carcinologique et cardiovasculaire (comme c'est également le cas pour les autres biothérapies), et sur le maintien de l'effet traitement,
- et de l'absence de données cliniques par rapport à REMICADE (infliximab), l'impact attendu pour cette spécialité en termes de morbidité et de qualité de vie ne peut être apprécié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour COSENTYX chez les patients en échec ou intolérants aux traitements systémiques conventionnels.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que Le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.

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 le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités COSENTYX 150 mg apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

010.3 Population cible

La population cible de COSENTYX est définie par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques sévère mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de données sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication. Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponses moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie (1,5 à 3 %) issue de la littérature.

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

Par ailleurs, différentes sources de données de marché (étude IMS, données Icomed, données PMSI 2012), permettent d'évaluer que le nombre de patients atteints de psoriasis en plaques sous biothérapie en 2014 seraient de 12 000 patients.

011 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

Médicament d'exception.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis chronique sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :
 - le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
 - la stratégie thérapeutique
 - la toxicité à long terme (notamment carcinologique, cardiovasculaire, cutanée, et risques infectieux)
 - l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA, STELARA, INFLECTRA, REMSIMA, BENEPALI, FLIXABI et COSENTYX, selon une méthodologie et un protocole similaires ;
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

Résumé des études cliniques du sécukinumab

Référence	Type d'étude	Population étudiée / Critères d'inclusion	Schéma-thérapeutique	Critères d'évaluation principaux
ERASURE (A2302)	Phase III de supériorité de 52 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle vs placebo (n = 738)	Patients : <ul style="list-style-type: none"> ▪ âgés de 18 ans ou plus, ▪ ayant un psoriasis chronique en plaques, candidats à un traitement systémique (insuffisamment contrôlés par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur), ▪ diagnostiqués au moins 6 mois avant la randomisation, ▪ pour qui le psoriasis était d'intensité modérée à sévère avec un score PASI ≥ 12 et un score IGA ≥ 3, et affectait au moins 10% de la surface corporelle au moment de la randomisation. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 150 mg ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Placebo SC à partir de lyophilisat en flacon.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répondeurs PASI 75 à la semaine 12 ▪ Répondeurs IGA mod 2011 de niveau 0 ou 1 à la semaine 12
JUNCTURE (A2309)	Phase III de supériorité de 52 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle vs placebo (n= 182)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 150 mg ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Placebo SC à partir de stylo auto-injecteur.	
FEATURE (A2308)	Phase III de supériorité de 52 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle vs placebo (n = 177)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 150 mg ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Placebo SC à partir de seringue pré-remplie.	
FIXTURE (A2303)	Phase III de supériorité de 52 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle vs placebo et étanercept (n = 1306)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 150 mg ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Etanercept ▪ Placebo SC à partir de lyophilisat en flacon.	
CLEAR (A2317)	Phase IIIb de supériorité de 52 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle vs ustekinumab (n = 676)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 300 mg ▪ Ustekinumab SC à partir de seringue pré-remplie.	Répondeurs PASI 90 à la semaine 16
SCULPTURE (A2304)	Phase III de 52 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle comparant 2 schémas de traitements (n = 956)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 150 mg / 4 semaines ▪ Sécukinumab 300 mg / 4 semaines ▪ Sécukinumab 150 mg et symptômes de rechute ▪ Sécukinumab 300 mg et symptômes de rechute SC à partir de lyophilisat en flacon.	Maintien de la réponse PASI 75 aux semaines 40 ou 52 chez les patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à 12 semaines après un traitement d'induction par sécukinumab 150 mg ou 300 mg.
STATURE (A2307)	Phase III de 40 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle comparant deux voies d'administrations SC et IV. (n = 43)	Patients ayant obtenu une réponse PASI 50 mais pas de réponse PASI 75 après les 12 semaines de traitement d'induction par sécukinumab 150 mg ou 300 mg de l'étude SCULPTURE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sécukinumab 300 mg administré par voie SC ▪ Sécukinumab 10 mg/kg IV Administration à partir de lyophilisat en flacon	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Répondeurs PASI 75 à 8 semaines après la randomisation ▪ Répondeurs IGA mod 2011 de niveau 0 ou 1 à 8 semaines après randomisation