

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
22 juin 2016

*Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 11 mai 2016 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques<sup>1</sup>.*

**sécukinumab**

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

B/1 (CIP : 34009 300 106 0 0)

**COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli**

B/1 (CIP : 34009 300 106 2 4)

**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	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD<sup>**</sup>) antérieurs a été inadéquate. »</b>

<sup>1</sup> Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

<sup>†</sup> La demande d'inscription des boîtes de 1 dans l'indication « spondylarthrite ankylosante » fait l'objet d'un avis séparé

<sup>\*\*</sup> Disease-modifying antirheumatic drug

<b>SMR</b>	<b>Modéré</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond),</li> <li>- de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,</li> <li>- de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et,</li> <li>- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA), la Commission de la transparence ne peut préciser la place du sécukinumab (anti-IL 17 A, COSENTYX) par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques compte tenu de l'absence de données comparatives et de démonstration d'un effet structural aux schémas posologiques recommandés par l'AMM.
<b>Population cible</b>	Au maximum 12 000 patients

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/01/2015 (AMM initiale, procédure centralisée) 19/11/2015 (Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante)
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, rhumatologie ou en médecine interne Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur des interleukines L04AC10 sécukinumab

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli en **boîte de 1 et boîte de 2** dans l'indication rhumatisme psoriasique (RP), objet du présent avis.

COSENTYX 150 mg solution injectable en **boîte de 2** seringues préremplies et stylos préremplis a déjà été évalué par la Commission (avis du 16/09/2015). La seule indication de l'AMM était alors le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Les conditionnements **en boîte de 1** disposent aussi de l'indication dans le psoriasis mais eu égard aux posologies recommandées dans le RCP (300 mg), le laboratoire ne sollicite pas l'inscription de ces conditionnements dans cette indication.

COSENTYX a aussi obtenu l'AMM dans la spondylarthrite ankylosante qui fait l'objet d'un avis séparé, pour sa demande d'inscription en **boîtes de 1**.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### « Rhumatisme psoriasique

**COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate. »**

### Remarques :

- l'indication de COSENTYX est très large (contrairement à celle de STELARA, ustékinumab), elle englobe l'échec des traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) qu'ils soient non biologiques comme le méthotrexate, la sulfasalazine, ... ou biologiques comme les anti-TNF.
- l'indication ne comporte toutefois pas la reconnaissance d'un effet en termes de ralentissement des dommages structuraux. Le RCP de COSENTYX précise à la rubrique 5.1 que « l'inhibition de la progression des atteintes structurales dans le rhumatisme psoriasique n'a pas encore été démontrée en utilisant le schéma d'induction par voie SC, approuvé pour utilisation clinique ».

### « Psoriasis en plaques

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

### Spondylarthrite ankylosante

COSENTYX est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. »

## 04 POSOLOGIE

---

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

Rhumatisme psoriasique

**Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF (anti-TNF-IR), la dose recommandée est de 300 mg** en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'instauration, puis tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

**Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg** en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'instauration, puis tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine en traitement d'entretien.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>2,3</sup>

---

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Sa prise en charge associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Parmi les traitements de fond (DMARD), on distingue les traitements de fond conventionnels qui sont le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine (hors AMM) et, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à ces derniers, les traitements de fond biologiques qui sont les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines.

Les cinq anti-TNF actuellement disponibles, l'adalimumab, l'éta nercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol, ont une AMM dans le traitement du RP. On ne dispose pas d'élément permettant de les hiérarchiser compte tenu de l'absence de données de comparaison directe. En cas d'échec à un anti-TNF, le recours à un autre anti-TNF doit être envisagé.

Depuis septembre 2013, un inhibiteur des interleukines 12 et 23 a obtenu une AMM dans le RP uniquement en cas d'échec des traitements de fond non biologiques : l'ustékinumab. En l'absence de données le comparant aux anti-TNF et en l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF, sa place par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du RP n'a pas été précisée (avis du 15 octobre 2014).

---

<sup>2</sup> Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

<sup>3</sup> Gossec et al. European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis

Le sécukinumab, objet du présent avis, en tant qu'anticorps monoclonal dirigé contre une cytokine pro-inflammatoire, l'interleukine 17-A a obtenu une AMM en cas d'échec des traitements de fond (biologiques ou non) dans le RP en novembre 2015.

Pour rappel, lorsque les traitements biologiques ne sont pas envisagés, on dispose de l'aprémilast, traitement systémique appartenant à la classe des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (PDE4), administré par voie orale, qui a obtenu une AMM en janvier 2015.

En conclusion, bien que l'on dispose depuis peu de médicaments ayant un mécanisme d'action différent de celui des anti-TNF tels que l'ustékinumab et l'aprémilast, il persiste, dans la prise en charge du RP, un besoin de médicament ayant un nouveau mécanisme d'action sous réserve d'une efficacité et tolérance satisfaisante.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Anti-TNF</b>				
ENBREL (étanercept)  <i>Pfizer</i>	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et <b>ralentit la progression des dommages structuraux articulaires</b> périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	29/10/2003	Important	ENBREL apporte une ASMR importante ( <b>niveau II</b> ) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit.  Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.
BENEPALI (étanercept)  <i>Biogen</i>	Idem ENBREL	02/03/2016	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL ( <b>ASMR V</b> ).
HUMIRA (adalimumab)  <i>Abbvie</i>	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. <b>Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires</b> périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/ 2005	Important	« HUMIRA <b>partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL</b> chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ».
REMICADE (infiximab)  <i>MSD France</i>	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate.  REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est	26/04/2006	Important	« En association au MTX, REMICADE <b>partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF</b> , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. »

	contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et <b>ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie</b> chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.			
INFLECTRA (infliximab) <i>Hospira France</i>	Idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> ).
REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i>	Idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> ).
SIMPONI (golimumab) <i>MSD France</i>	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. <b>Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie</b> chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.	01/02/2012	Important	« La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V, inexistante</b> ) <b>par rapport aux autres anti-TNF</b> dans la prise en charge des patients atteints de RP. »
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma SA</i>	CIMZIA, en association au MTX (MTX), est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate.  CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	04/11/2015	Important	« La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V, inexistante</b> ) <b>par rapport aux autres anti-TNF</b> dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). »
<b>Inhibiteur d'interleukines</b>				
STELARA (ustékinumab) <i>Janssen-Cilag</i>	STELARA, <u>seul ou en association avec le MTX</u> (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014	Modéré	Compte tenu : - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une

				efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au MTX, <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.
<b>Inhibiteur de la phosphodiesterase 4</b>				
OTEZLA (apremilast)  Celgene	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	2/12/2015	<u>Insuffisant</u> en monothérapie <u>faible</u> en association avec un DMARD lorsqu'un médicament biologique n'est pas envisagée	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'apremilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les informations transmises par le laboratoire, la spécialité COSENTYX est prise en charge dans ses indications rhumatologiques dans les pays suivants (cf. tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2. Statut de prise en charge du sécukinumab en Europe dans le RP.

Pays	Prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui (Evaluation du NICE en cours, recommandations attendues pour novembre 2016)	-
Allemagne	Oui (Evaluation IQWiG en cours attend pour fin mars 2016)	AMM
Pays-Bas	Oui (février 2016)	AMM
Estonie	Oui (janvier 2016)	Prise en charge hospitalière uniquement
Irlande	Oui (février 2016)	AMM
Grèce	Oui (février 2016)	<b>Chez les patients après échec d'un traitement par anti TNF</b>
Italie	Evaluation en cours	-
Espagne	Evaluation en cours	-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni 2 études cliniques de phase III (FUTURE 1 et FUTURE 2, publiées en octobre 2015<sup>4</sup> et juin 2015<sup>5</sup>), de méthodologie similaire, randomisées en double aveugle **versus placebo**, ayant inclus au total 1003 patients.

Seule l'étude FUTURE 2 a évalué une présentation (solution injectable en seringue préremplie) et les schémas posologiques de COSENTYX (induction et entretien avec 150 ou 300 mg en sous-cutané) retenus par l'AMM et pour lesquels l'inscription est sollicitée dans le rhumatisme psoriasique (RP).

L'effet en termes de ralentissement des dommages articulaires n'a été évalué que dans l'étude FUTURE 1, les résultats de cette étude sont présentés à titre indicatif compte tenu de schémas posologiques différents (induction par voie IV) de ceux recommandés.

**Aucune étude versus comparateur actif** (anti-TNF ou autre traitement actif) n'a été versée au dossier alors qu'elle était réalisable dans la mesure où à la date de réalisation des études, 3 anti-TNF disposaient d'une AMM dont l'éta nercept depuis juillet 2003.

<sup>4</sup> Mease et al. Secukinumab, inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. N Engl J Med 2015;373:1329-39

<sup>5</sup> McInnes et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015.

## 08.1 Efficacité

Tableau 3. Présentation de la méthodologie des deux études versus placebo

	Etude FUTURE 1	Etude FUTURE 2
<b>Date de début de l'étude et de gel de la base</b>	<b>septembre 2011 à avril 2015 aucun centre en France</b>	<b>avril 2013 à novembre 2014 aucun centre en France</b>
<b>Méthode</b>	Phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle vs placebo d'une durée de 2 ans pour FUTURE 1 et de 5 ans pour FUTURE 2	
<b>Objectif principal</b>	Démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo sur la réponse ACR 20 <sup>6</sup> à S 24	
<b>Effectif</b>	606	397
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥ de 18 ans,</li> <li>• RP selon les critères CASPAR<sup>7</sup>, et ayant des symptômes de RP modéré à sévère depuis au moins 6 mois (≥ 3 articulations douloureuses parmi 78 ou ≥ 3 articulations gonflées parmi 76),</li> <li>• un diagnostic de psoriasis en plaques actif ou une atteinte des ongles en lien avec un psoriasis ou des antécédents de psoriasis en plaques,</li> <li>• négatifs pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide),</li> <li>• Concernant les traitements antérieurs : les patients devaient avoir reçu un traitement par AINS pendant au moins 4 semaines à une dose stable depuis au moins 2 semaines avant la randomisation et avoir eu une réponse insuffisante ou une intolérance, les patients pouvaient avoir été traités par : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ corticoïdes à une dose stable ≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation,</li> <li>○ méthotrexate (≤ 25 mg/semaine) à dose stable depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.</li> <li>○ traitement de fond (DMARD) non biologique autre que le méthotrexate et devaient avoir arrêté leur traitement 4 semaines avant la randomisation (8 semaines pour le leflunomide sauf en cas de sevrage par la cholestyramine),</li> <li>○ anti-TNF et devaient avoir répondu de façon inadéquate à ce traitement administré à la dose recommandée pendant au moins 3 mois OU une intolérance après au moins 1 administration. Une période de sevrage adéquate était requise et variait selon l'anti-TNF.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Parmi les critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ le traitement par opioïde fort, médicament biologique autre qu'anti-TNF, traitement par plus de 3 anti-TNF, photothérapie UVA ou UVB dans les 2 semaines.</li> </ul>	
<b>Schémas thérapeutiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sécukinumab 10 mg/kg par voie IV (3 injections aux semaines 0, 2 et 4) puis en SC toutes les 4 semaines à partir de S8 à : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 75 mg (n =202)</li> <li>○ 150 mg (n =202)</li> </ul> </li> <li>▪ placebo (n=202)</li> </ul> <p>A S16, les patients du groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant obtenu une réponse ACR 20 ont continué à recevoir le placebo administré toutes les 4 semaines jusqu'à S24 puis ont été randomisés pour recevoir sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sécukinumab en SC aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 puis toutes les 4 semaines à : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 75 mg (n=99)</li> <li>○ 150 mg (n=100)</li> <li>○ 300 mg (n=100)</li> </ul> </li> <li>▪ placebo (n=98)</li> </ul> <p>A S16, les patients du groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant obtenu une réponse ACR 20 ont continué à recevoir le placebo administré toutes les 4 semaines jusqu'à S24 puis ont été randomisés pour recevoir sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude,</li> </ul>

<sup>6</sup> ACR : American College of Rheumatology

<sup>7</sup> Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

	- n'ayant pas obtenu de réponse ACR 20 ont été à nouveau randomisés pour recevoir sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude.	- n'ayant pas obtenu de réponse ACR 20 ont été à nouveau randomisés pour recevoir un traitement de secours par sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude. Le double aveugle a été levé à partir de S52.
<b>Traitements concomitants</b>	Les patients recevant à l'inclusion des AINS (dose stable), du méthotrexate (dose stable et <25 mg/semaine) et des glucocorticoïdes (dose stable et <10 mg/j de prednisone ou équivalent) ont été autorisés à poursuivre ces traitements.	
<b>Randomisation stratification</b>	La randomisation des patients a été stratifiée selon leur statut naïf ou déjà traité par anti-TNF. Le protocole prévoyait qu'au moins 70% des patients de l'étude FUTURE 1 et 60% de l'étude FUTURE 2 devaient être naïfs d'anti-TNF.	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Dans l'étude FUTURE 1, sur la base des données publiées pour l'ustékinumab rapportant un taux de réponse d'environ 25% avec le placebo chez les patients naïfs et de 15% chez les prétraités, le taux de réponse global attendu dans le groupe placebo a été fixé à 22%.</p> <p>Le taux de répondeurs attendu avec le sécukinumab était de 55% chez les naïfs d'anti-TNF et de 35% chez les prétraités. Le taux de réponse attendu dans la population globale a été fixé à 49% pour le sécukinumab et à 22% avec le placebo, soit une quantité d'effet attendue de 27% : 200 patients par groupe ont été jugés nécessaires (puissance de 99% pour détecter une différence).</p> <p>Dans l'étude FUTURE 2, sur la base des mêmes données, le taux de réponse attendu pour le placebo a été fixé à 21% pour la population globale et 47% pour le sécukinumab soit une quantité d'effet attendue versus placebo de 26% : 100 patients par groupe ont été jugés nécessaires (puissance de 92% pour détecter une différence).</p>	
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à S 24.</b></p> <p>La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration <math>\geq 20\%</math> sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ le nombre d'articulations douloureuses (parmi 78) ET</li> <li>▪ le nombre d'articulations gonflées (parmi 76) ET</li> <li>▪ au moins 3 des 5 domaines suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100),</li> <li>○ activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100),</li> <li>○ douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100),</li> <li>○ score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI),</li> <li>○ Protéine C réactive de haute sensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Parmi les critères secondaires de jugement suivant un ordre hiérarchique prédéfini</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 75<sup>8</sup> à S24 dans le sous-groupe de patients avec <math>\geq 3\%</math> de surface corporelle affectée par le psoriasis</li> <li>- PASI 90 à S24 dans le sous-groupe de patients avec <math>\geq 3\%</math> de surface corporelle affectée par le psoriasis</li> <li>- DAS28-CRP<sup>9</sup> à S24</li> <li>- SF36-PCS<sup>10</sup> à S24</li> <li>- HAQ-DI à S24</li> <li>- ACR 50 à S24</li> <li>- score du critère modifié de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS) évalué uniquement dans l'étude FUTURE 1 par ordre hiérarchique pour les 2 doses combinées</li> <li>- score de dactylites et d'enthésites pour les 2 doses combinées</li> <li>- score du critère modifié de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS) évalué uniquement dans l'étude FUTURE 1 pour les 2 doses séparées</li> </ul>	
<b>Population d'analyse</b>	La population d'analyse des critères d'évaluation de l'efficacité a été composée par l'ensemble des patients ayant été assigné dans un groupe de traitement (Full analysis set)	
<b>Ajustements statistiques</b>	<p>Ajustement pour le contrôle du risque alpha : étant donné que plusieurs doses de sécukinumab ont été comparées au placebo dans l'objectif principal des études, un ajustement a été effectué en fixant l'erreur bilatérale de type I à 2,5% pour chaque comparaison (<math>p &lt; 0,025</math>).</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique prédéfinie.</p> <p>Les p des analyses en sous-groupe n'ont pas été ajustés pour prendre en compte la multiplicité des analyses.</p>	

<sup>8</sup> PASI : Psoriasis Area Severity Index.

<sup>9</sup> DAS28-CRP : Disease Activity Score 28 - C-reactive protein.

<sup>10</sup> SF36-PCS : Short Form 36 - Physical Component Summary.

## **Résultats de l'étude FUTURE 1 :**

### **Effectifs**

Au total, 606 patients ont été randomisés : 202 patients dans chaque groupe sécukinumab 75 mg, 150 mg, 300 mg et placebo. Parmi les patients du groupe placebo, 187 ont été à nouveau randomisés :

- 123 n'ont pas été répondeurs ACR 20 ont été randomisés à S16 pour recevoir un traitement de secours par sécukinumab (62 patients avec la posologie de 75 mg et 61 avec celle de 150 mg),
- 64 ont été répondeurs ACR 20 à la semaine 16 et ont continué de recevoir le placebo jusqu'à la semaine 24 puis ont été à nouveau randomisés pour recevoir le sécukinumab (31 patients, la posologie de 75 mg et 33 celle de 150 mg).

### **Arrêts de traitement :**

A la semaine 104, la fréquence des arrêts de traitement a été de 23,3% avec sécukinumab 75 mg, 17,3% avec sécukinumab 150 mg et 23,8% avec le placebo. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été une efficacité insuffisante (6,9%, 5% et 7,4% respectivement dans les groupes sécukinumab 75 mg, 150 mg et placebo), la décision du patient ou de son représentant (5,9%, 5,4% et 7,4%), et la survenue d'un EI (4,5%, 3% et 5,4%).

### **Caractéristiques des patients à l'inclusion :**

Les patients étaient majoritairement des femmes (54,5%), âgés en moyenne de 49 ans et leur maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 7,4 à 8,3 ans. Ils avaient une maladie active avec un score CASPAR moyen compris entre 4,36 et 4,39, un nombre moyen d'articulations douloureuses compris entre 23,4 et 25,1 et un nombre moyen d'articulations gonflées compris entre 12,5 et 14,9. Entre 53,5 et 54% des patients avaient un psoriasis atteignant au moins 3% de la surface corporelle (score PASI moyen compris entre 10,67 et 15,62)<sup>11</sup>.

Concernant les traitements à l'inclusion :

- 59,9 à 61,9% des patients recevaient du méthotrexate à la randomisation, à une dose moyenne comprise entre 14,4 et 15,3 mg/semaine ;
- 13,4 à 16,8% des patients un traitement par glucocorticoïdes systémiques.

Les patients ont continué ces traitements au cours de l'étude.

Concernant les antécédents de traitement par anti-TNF, 70,3 à 70,8% des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF, 17,3 à 19,3% des patients avaient reçu un seul anti-TNF et 9,9 à 12,4% avaient reçu au moins 2 anti-TNF.

Les raisons d'arrêt de l'anti-TNF étaient le manque d'efficacité primaire pour 61,7 à 69,5% des patients, le manque d'efficacité secondaire pour 16,7 à 22%, l'intolérance pour 13,6 à 18,3% et autre raison pour 13,6 à 30%.

Il convient de signaler qu'entre 23 et 25% des patients selon le groupe de randomisation étaient naïfs de traitement de fond non biologique (DMARD conventionnels).

## **Résultats d'efficacité sur le critère principal d'évaluation**

Le sécukinumab aux posologies de 75 et 150 mg administrées par voie SC toutes les 4 semaines après une induction par voie IV de 10 mg/kg<sup>12</sup> a été supérieur par rapport au placebo en termes de proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 24 (cf. tableau 4 ci-après).

---

<sup>11</sup> À noter que le score PASI à l'initiation a été plus faible dans le groupe sécukinumab 75 mg [10,67] par rapport aux groupes sécukinumab 150 mg [15,62] et placebo [15,10].

<sup>12</sup> Les données manquantes ont été considérées comme des échecs.

Les analyses en sous-groupe prévues au protocole ont suggéré la supériorité du sécukinumab aux posologies évaluées par rapport au placebo quel que soit le statut de prétraitement du patient par anti-TNF et indépendamment du fait qu'ils aient ou non, reçu un traitement concomitant par méthotrexate.

Ces analyses en sous-groupes doivent être interprétées avec prudence dans la mesure où aucun ajustement pour le contrôle du risque alpha n'a été effectué et où le nombre de patients prétraités par anti-TNF a été faible. Les intervalles de confiance des OR versus placebo sont très larges.

Tableau 4. Proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à 24 semaines dans l'étude FUTURE 1

FUTURE 1	Sécukinumab 75 mg N=202	Sécukinumab 150 mg <sup>13</sup> N=202	Placebo N=202
<b>Analyse principale</b>			
<b>réponse ACR 20 à S24, n/N (%)</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p ajusté <sup>14</sup>	102/202 (50,5) 5,53 [3,46 ; 8,85] <0,0001	101/202 (50) 5,39 [3,37 ; 8,62] <0,0001	35/202 (17,3) NA
<b>Analyses en sous-groupes</b>			
<b>naïfs d'anti TNF</b> taux de réponse ACR 20 OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p non ajusté	79/142 (55,6) 6,78 [3,87, 11,87] <0,0001	78/143 (54,5) 6,37 [3,65, 11,13] <0,0001	25/143 (17,5)
<b>prétraités par anti-TNF</b> taux de réponse ACR 20 OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p non ajusté	23/60 (38,3) 3,23 [1,36 ; 7,68] <0,0001	23/59 (39) 3,37 [1,41 ; 8,06], <0,0001	10/59 (16,9)
<b>association au MTX</b> taux de réponse ACR 20 OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p non ajusté	60/122 (49,2) 4,95 [2,74, 8,97] <0,0001	63/121 (52,1) 5,26 [2,92, 9,48] <0,0001	24/125 (19,2)
<b>pas de MTX</b> taux de réponse ACR 20 OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p non ajusté	42/80 (52,5) 6,86 [3,14, 14,97] <0,0001	38/81 (46,9) 5,67 [2,59, 12,41] <0,0001	

### **Résultats d'efficacité sur les critères secondaires de jugement**

Ces critères ont été évalués selon une analyse séquentielle hiérarchique préétablie. Ainsi, l'analyse sur le critère suivant ne devait être réalisée que lorsque l'analyse sur le critère précédent avait été concluante. En cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste, les critères suivants ont été considérés comme non significatifs.

Le sécukinumab 75 et 150 mg a été supérieur au placebo sur les critères secondaires à 24 semaines y compris en termes d'évolution des dommages structuraux mais les schémas posologiques utilisés dans cette étude diffèrent de ceux retenus par l'AMM.

<sup>13</sup> Schéma posologique différent de celui retenu par l'AMM, induction par voie IV.

<sup>14</sup> Ajusté pour le contrôle du risque alpha

Tableau 5. Résultats sur les critères secondaires pré-spécifiés de l'étude FUTURE 1

	Sécukinumab 75 mg N=202	Sécukinumab 150 mg N=202	Placebo N=202
<b>1. PASI 75</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p <sup>15</sup>	64,8% 22,06 [9,89 ; 49,23] <0,0001	61,1% 19,74 [8,86 ; 44] <0,0001	8,3%
<b>2. PASI 90</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	49,1% 27,36 [9,31 ; 80,45] <0,0001	45,4% 24,56 [8,34 ; 72,32] <0,0001	3,7%
<b>3. DAS28-CRP</b> différence moyenne versus placebo [IC <sub>95</sub> ] p	-1,67 -0,90 [-1,19 ; -0,61] <0,0001	-1,62 -0,85 [-1,14 ; -0,56] <0,0001	-0,77
<b>4. SF36-PCS</b> différence moyenne versus placebo [IC <sub>95</sub> ] p	5,41 3,59 [1,87 ; 5,30] <0,0001	5,91 4,09 [2,38 ; 5,80] <0,0001	1,82
<b>5. HAQ-DI</b> différence moyenne versus placebo [IC <sub>95</sub> ] p	-0,41 -0,25 [-0,36 ; -0,13] <0,0001	-0,40 -0,23 [-0,35 ; -0,12] <0,0001	-0,17
<b>6. ACR 50</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	30,7% 6,35 [3,42 ; 11,78] <0,0001	34,7% 7,58 [4,10 ; 14,01] <0,0001	7,4%
<b>7. Score total de sharp modifié par van der Heijde<sup>16</sup></b> différence vs placebo p	<b>2 doses combinées* = 0,08, p =0,01</b> 75 mg      150 mg 0,02      0,13 p =0,01      p =0,02		0,57
<b>8. Dactylites</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	combiné : 47,6% 0,15 [0,08 ; 0,27] p <0,0001		84,5%
<b>9. Enthésites</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	52,5% 0,14 [0,08 ; 0,26] p <0,0001		87,2%

\* analyse sur le groupe combiné des deux doses de sécukinumab a été effectué en premier selon l'ordre hiérarchique pré-spécifié

Les analyses effectuées ont suggéré l'efficacité du sécukinumab à 2 ans.

<sup>15</sup> Contrôle du risque alpha pour toutes les analyses sur les critères secondaires compte tenu de la méthode d'analyse hiérarchique utilisée

<sup>16</sup> Le score vdH-mTSS adapté au RP est un score côté entre 0 et 528 points. Par définition, un patient sans progression radiologique est un patient présentant une variation du score vdH-mTSS ≤ 0,5 points.

## **Résultats de l'étude FUTURE 2 :**

### **Effectifs :**

Au total, 397 patients ont été randomisés, dont :

- 99 dans le groupe sécukinumab 75 mg (posologie non recommandée),
- 100 dans chacun des groupes d'intérêt comportant une posologie recommandée (sécukinumab 150 mg et 300 mg, cette posologie n'est recommandée que pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF),
- 98 dans le groupe placebo.

Parmi les patients du groupe placebo, 88 ont été à nouveau randomisés :

- 55 n'ont pas été répondeurs ACR 20 et ont été randomisés à S16 pour recevoir le sécukinumab (27 patients à la posologie de 150 mg et 28 à celle de 300 mg),
- 33 ont été répondeurs ACR 20 à la semaine 16 et ont continué de recevoir le placebo jusqu'à la semaine 24 puis ont été à nouveau randomisés pour recevoir le sécukinumab (16 patients à la posologie de 150 mg et 17 à celle de 300 mg).

### **Arrêts de traitement :**

A la semaine 24, la fréquence des arrêts de traitement a été de 6,1% avec le sécukinumab 75 mg, 5% avec 150 mg, 3% avec 300 mg, 10,2% avec le placebo. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été la survenue d'un EI (3%, 0%, 2% et 4,1%) et un manque d'efficacité (2%, 3%, 0% et 3,1%).

A la semaine 52, la fréquence des arrêts de traitement a été de 24,2% avec le sécukinumab 75 mg, 14% avec sécukinumab 150 mg et 8% avec sécukinumab 300 mg, 24,3% avec le placebo.

Les patients étaient majoritairement des femmes (51,6%), âgés en moyenne de 48 ans et leur maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 6,5 à 7,4 ans. Le score CASPAR moyen était compris entre 4,03 et 4,27, le nombre moyen d'articulations douloureuses compris entre 20,2 et 24,1 et d'articulations gonflées compris entre 10,8 et 12,1. Le score moyen DAS28-CRP était compris entre 4,71 et 4,90. Entre 41 à 58% des patients avaient aussi un psoriasis atteignant au moins 3% de la surface corporelle.

Concernant les traitements à l'inclusion :

- 44 à 51% des patients recevaient du méthotrexate à la randomisation, à une dose moyenne comprise entre 16,1 et 18 mg/semaine,
- 18 à 23% des patients recevaient un traitement par glucocorticoïdes systémiques à la randomisation.

Les patients ont continué ces traitements au cours de l'étude.

Concernant les antécédents de traitement par anti-TNF, 63 à 67% des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF, 16 à 26% des patients avaient reçu un seul anti-TNF et 11 à 19,4% avaient reçu au moins 2 anti-TNF. Les raisons d'arrêt de l'anti-TNF étaient le manque d'efficacité primaire ou secondaire pour 84,6% des patients traités par sécukinumab et de 91,4% avec le placebo, l'intolérance 22,1% versus 14,3% et autre raison pour 13,5 à 11,4%.

Il convient de signaler qu'entre 32 et 36% des patients selon le groupe de randomisation étaient naïfs de traitement de fond non biologique (DMARD conventionnels).

## **Résultats d'efficacité sur le critère principal d'évaluation**

La supériorité du sécukinumab aux schémas posologiques validés par l'AMM de 150 et 300 mg par rapport au placebo en termes de proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 24 a été démontrée. Le bénéfice absolu versus placebo a été du même ordre avec les deux posologies : 35,7% avec 150 mg et 38,7% avec le 300 mg (cf. tableau 6 ci-après). La posologie de 75 mg (non recommandée par le RCP) a aussi été supérieure au placebo dans cette étude.

Les analyses en sous-groupe prévues au protocole ont suggéré que :

- les deux posologies du sécukinumab 150 mg et 300 mg ont été supérieures au placebo chez les patients naïfs d'anti TNF,
- la posologie de 300 mg a été supérieure au placebo chez les patients prétraités par un anti-TNF mais pas la posologie de 150 mg. Ce qui explique que seule la posologie de 300 mg soit recommandée pour les patients ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF.
- les deux posologies de sécukinumab ont été supérieures au placebo, que le patient ait été, ou non traité de manière concomitante par du MTX.

Ces analyses en sous-groupes doivent être interprétées avec prudence dans la mesure où aucun ajustement pour le contrôle du risque alpha n'a été effectué et où le nombre de patients prétraités par anti-TNF a été faible (33 avec la posologie de 300 mg). Les intervalles de confiance des OR versus placebo sont très larges.

Tableau 6. Proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à 24 semaines dans l'étude FUTURE 2

FUTURE 2	Sécukinumab 75 mg N=99	Sécukinumab 150 mg (posologie AMM) N=100	Sécukinumab 300 mg (posologie AMM) N=100	Placebo N=98
<b>Analyse principale</b>				
<b>réponse ACR 20 à S24, n/N (%)</b> OR [IC <sub>95</sub> ] vs placebo p ajusté <sup>14</sup>	29/99 (29,3) 2,32 [1,14 ; 4,73] 0,039	<b>51/100 (51,0)</b> <b>6,52 [3,25 ; 13,08]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>54/100 (54,0)</b> <b>6,81 [3,42 ; 13,56]</b> <b>&lt;0,0001</b>	15/98 (15,3) -
<b>Analyses en sous-groupes</b>				
<b>naïfs d'anti TNF</b> taux de réponse ACR20 OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	24/65 (36,9) 3,17 [1,36, 7,40] =0,0075	<b>40/63 (63,5)</b> <b>9,99 [4,22, 23,66]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>39/67 (58,2)</b> <b>7,77 [3,36, 17,98]</b> <b>&lt;0,0001</b>	10/63 (15,9)
<b>prétraités par anti-TNF</b> taux de réponse ACR20 OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	5/34 (14,7) 1,03 [0,27 ; 3,95] NS	<b>11/37 (29,7)</b> <b>2,55 [0,78 ; 8,32]</b> NS	<b>15/33 (45,5)</b> <b>4,97 [1,53 ; 16,15]</b> <b>0,0077</b>	5/35 (14,3)
<b>association au MTX</b> taux de réponse ACR20 OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	21/47 (44,7) 3,23 [1,31, 7,95] 0,01	<b>21/44 (47,7)</b> <b>3,71 [1,49, 9,26]</b> <b>0,005</b>	<b>24/44 (54,5)</b> <b>4,86 [1,95, 12,12]</b> <b>0,0007</b>	10/50 (20)
<b>pas de MTX</b> taux de réponse ACR20 OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	8/52 (15,4) 1,55 [0,47, 5,15] NS	<b>30/56 (53,6)</b> <b>11,49 [3,87, 34,17]</b> <b>&lt;0,0001</b>	<b>30/56 (53,6)</b> <b>9,81 [3,36, 28,61]</b> <b>&lt;0,0001</b>	5/48 (10,4)

### **Résultats d'efficacité sur les critères secondaires de jugement**

Ces critères ont été évalués selon une analyse séquentielle hiérarchique préétablie. Ainsi, l'analyse sur le critère suivant ne devait être réalisée que lorsque l'analyse sur le critère précédent avait été concluante. En cas de non atteinte de significativité pour un critère de la liste, les critères suivants ont été considérés comme non significatifs.

Le sécukinumab 300 mg a été supérieur au placebo, sauf en ce qui concerne la résolution complète de dactylite ou d'enthésite (analyse des deux doses combinées prévue dans la hiérarchie des tests). Le sécukinumab 150 mg a été supérieur au placebo, sauf en ce qui concerne

le score de qualité de vie HAQ-DI, la réponse ACR 50 et la résolution complète de dactylite ou d'enthésite. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre la posologie de 75 mg et le placebo sur l'ensemble des critères secondaires évalués.

Tableau 7. Résultats sur les critères secondaires pré-spécifiés de l'étude FUTURE 2

<b>FUTURE 2</b>	<b>Sécukinumab 75 mg N=99</b>	<b>Sécukinumab 150 mg (posologie AMM) N=100</b>	<b>Sécukinumab 300 mg (posologie AMM) N=100</b>	<b>Placebo N=98</b>
<b>1. PASI 75</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p <sup>15</sup>	28% 2,07 [0,74 ; 5,81] NS <sup>17</sup>	<b>48,3%</b> 5,70 [2,12 ; 15,34] ≤0,0057	<b>63,4%</b> 9,48, [3,33 ; 27,00] ≤0,0057	16,3%
<b>2. PASI 90</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	NA	<b>32,8%</b> 6,36 [1,89 ; 21,47] ≤0,0057	<b>48,8%</b> 10,74 [3,13 ; 36,84] ≤0,0057	9,3%
<b>3. DAS28-CRP</b> différence [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p ajusté	NA	<b>-1,58</b> -0,62 [-0,98 ; -0,26] 0,0057	<b>-1,61</b> -0,65 [-1,02 ; -0,29] 0,0013	-0,96
<b>4. SF36-PCS</b> différence moyenne versus placebo [IC <sub>95</sub> ] p	NA	<b>6,39</b> 4,44 [2,05 ; 6,83] 0,0057	<b>7,25</b> 5,30 [2,91 ; 7,69] <0,0013	1,95
<b>5. HAQ-DI</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	NA	<b>-0,48</b> <b>-0,17 [-0,32 ; -0,02]</b> NS	<b>-0,56</b> <b>-0,25 [-0,40 ; -0,10]</b> <b>0,004</b>	-0,31
<b>6. ACR 50</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p ajusté	NA	<b>35%</b> <b>7,54 [3,11 ; 18,25]</b> NS	<b>35%</b> <b>7,15 [2,97 ; 17,22]</b> <b>0,004</b>	7,1%
<b>8. Dactylites<sup>18</sup></b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	<b>Groupe combiné : 53,2%</b> <b>0,23 [0,07 ; 0,72]</b> NS			85,2%
<b>9. Enthésites</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	<b>Groupe combiné : 59,6%</b> <b>0,39 [0,20 ; 0,77]</b> NS			78,5%

Les analyses effectuées ont suggéré l'efficacité du sécukinumab à 1 an.

<sup>17</sup> Compte tenu du résultat non significatif sur le 1<sup>er</sup> critère secondaire évalué, les résultats sur les autres critères secondaires sont considérés comme non significatifs pour la posologie à 75 mg selon l'approche hiérarchique préétablie.

<sup>18</sup> Pour ces deux variables l'analyse prévue au protocole portait sur les 3 doses combinées 75, 150 et 300 mg.

## 08.2 Tolérance

Les données de tolérance sont issues des deux études FUTURE 1 et FUTURE 2 précédemment décrites.

A la date du gel des bases des études, la durée moyenne d'exposition au sécukinumab a été au maximum de 630,9 jours dans FUTURE 1 et de 417 jours dans FUTURE 2.

L'incidence des événements indésirables pour 100 patients-année a été de 155,9 avec le sécukinumab 75 mg, 199,4 avec le 150 mg dans FUTURE 1. Dans FUTURE 2, elle a été de 175,3 avec le 75 mg, 209 avec 150 mg et 189,1 avec le 300 mg.

Les EI les plus fréquents dans les 2 études ont été les infections (62,4% avec le 75 mg, 74% avec 150 mg dans l'étude FUTURE 1 et 75,8% avec le 75 mg, 85,1% avec 150 mg et 78,7% avec le 300 m dans FUTURE 2).

La fréquence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 5,8% avec le sécukinumab 75 mg et 3,4% avec le 150 mg dans FUTURE 1 et de 4% avec le 75 mg, 2,8 avec 150 mg et 2,1 avec le 300 mg dans FUTURE 2.

La fréquence des EI graves (EIG) a été de 11% avec le sécukinumab 75 mg et 17,3% avec le 150 mg dans FUTURE 1 et de 12,1% avec le 75 mg, 5,6 avec 150 mg et 6,9 avec le 300 mg dans FUTURE 2.

Dans FUTURE 1, un AVC et un infarctus du myocarde ayant entraîné deux décès chez des patients traités avec le sécukinumab 75 mg ont été rapportés mais n'ont pas été considérés comme liés au traitement. Aucun décès n'a été rapporté dans FUTURE 2.

Globalement, le profil de tolérance du sécukinumab dans le rhumatisme psoriasique est très proche de celui observé dans l'indication psoriasis et spondylarthrite ankylosante, aucun nouvel EI n'a été identifié dans cette nouvelle indication. Les données à long terme sont toutefois limitées. Le suivi de la tolérance est prévu dans le cadre du PGR.

## 08.3 Plan de gestion des risques

Pour rappel, dans le PGR de COSENTYX, 3 risques sont considérés comme identifiés et 6 autres considérés comme potentiels :

### 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'efficacité et la tolérance du sécukinumab (COSENTYX) dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) ont été évaluées dans deux études versus placebo ayant inclus un total de 1003 patients (FUTURE 1 et 2). Seule l'étude FUTURE 2 a évalué une présentation (solution injectable en seringue préremplie) et les schémas posologiques de COSENTYX (150 et 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'instauration, puis tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine en traitement d'entretien) pour lesquels l'inscription est sollicitée. Dans cette étude 397 patients ayant une maladie active et ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS ont été randomisés pour recevoir par voie SC le sécukinumab 150 mg (100 patients), le 300 mg (100 patients) ou le placebo (97 patients). Les patients pouvaient avoir été antérieurement traités par glucocorticoïdes, DMARD et/ou anti-TNF. La proportion de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF a été de 63 à 67%, une stratification selon leur statut de prétraitement par anti-TNF a été réalisée.

Entre 32 et 36% des patients, selon le groupe de randomisation, étaient naïfs de traitement de fond (DMARD), ce qui ne correspond pas aux critères recommandés de mise sous traitement par traitement de fond non biologique. Un traitement antérieur par un traitement de fond biologique autre qu'un anti-TNF (ex ustékinumab) était un critère de non-inclusion dans les études.

Des traitements concomitants à dose stable par AINS, antalgiques, corticoïdes, traitements de fond non biologiques (sulfasalazine et/ou méthotrexate ou autre), ont été autorisés sous certaines conditions.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la réponse ACR 20 à 24 semaines. L'ACR 50, critère plus cliniquement pertinent, a été évalué en tant que critère secondaire.

La supériorité du sécukinumab 150 et 300 mg aux schémas posologiques validés par rapport au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients obtenant une ACR 20 à la semaine 24, différence absolue de 35,7% avec 150 mg et 38,7% avec le 300 mg. L'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo attendue de 26% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires a donc été atteinte. Les analyses en sous-groupe ont suggéré :

- la supériorité du sécukinumab 300 mg par rapport au placebo aussi bien chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez les prétraités (cette posologie est la seule recommandée par l'AMM pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF);
- la supériorité du 150 mg au placebo uniquement chez les patients naïfs d'anti-TNF ;
- la supériorité des deux posologies au placebo que le patient ait été ou non traité de manière concomitante par du MTX.

Ces analyses en sous-groupe doivent être interprétées avec prudence en l'absence d'ajustement pour le contrôle du risque alpha.

De nombreux critères secondaires incluant des critères évaluant notamment le psoriasis (réponse PASI 75 et 90) et la qualité de vie ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique, l'analyse sur le critère suivant ne devait être réalisée que lorsque l'analyse sur le critère précédent avait été concluante. Le sécukinumab 300 mg a été supérieur au placebo sauf en ce qui concerne la résolution complète de dactylite ou d'enthésite. La posologie de 150 mg a été supérieure au placebo sauf en ce qui concerne le score de qualité de vie HAQ-DI, la réponse ACR 50 et la résolution complète de dactylite ou d'enthésite.

L'ensemble des résultats décrits ci-dessus doivent être interprétés avec précaution compte tenu d'un certain nombre de réserves notamment l'inclusion d'une proportion non négligeable de patients naïfs de traitements de fond conventionnels non biologiques (plus de 30%) qui rend difficile l'appréciation de l'apport thérapeutique du sécukinumab. Un risque de surestimation de l'effet du sécukinumab ne peut être écarté sur la base l'étude FUTURE 2. De plus, sa comparaison à l'ustékinumab est rendue difficile en raison de la non-comparabilité des populations incluses dans leurs études respectives FUTURE 2 et PSUMMITT 2.

En l'absence d'évaluation aux schémas posologiques recommandés, l'effet du sécukinumab en termes de ralentissement de la destruction articulaire n'est pas démontré dans le RP.

Aucune étude ne l'a comparé à un anti-TNF, ce qui ne permet pas de le situer par rapport à ces médicaments qui sont des comparateurs cliniquement pertinents. Le choix du placebo comme comparateur est regrettable ce d'autant que la majorité (63 à 67%) des patients étaient naïfs d'anti-TNF. A noter que le programme d'étude fourni par le laboratoire comporte une étude versus adalimumab chez les patients naïfs d'anti-TNF (cf. 8.5).

La comparaison à l'ustékinumab, autre comparateur cliniquement n'était pas réalisable compte tenu d'un développement concomitant dans cette indication.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication, les données de tolérance à long terme sont limitées.

## 08.5 Programme d'études dans le RP

Aucune étude n'a été demandée dans le cadre du PGR dans le RP.

Des études et des phases d'extension sont en cours, à l'initiative du laboratoire :

- Etudes en cours

L'étude FUTURE 2 d'une durée prévue de 5 ans est en cours.

Trois nouvelles études sont actuellement en cours dans le rhumatisme psoriasique actif de l'adulte en échec des traitements de fond classiques et/ou anti-TNF :

- Etude FUTURE 3 à 3 ans évaluant l'efficacité du sécukinumab 150 et 300 mg après une dose de charge mensuelle
- Etudes FUTURE 4 et 5 dont l'objectif est d'évaluer les réponses cliniques obtenues avec et sans doses de charge de sécukinumab (FUTURE 5 comporte une évaluation de l'effet structural du 150 et 300 mg)

- Etude en phase d'extension

L'extension de l'étude FUTURE 1 est en cours.

- Autres études planifiées

De plus, le laboratoire prévoit la mise en place en 2016 de deux études :

- L'étude CAIN457F2354 évaluant la rapidité d'efficacité du sécukinumab sur les articulations et les enthèses,
- L'étude CAIN457F2366<sup>19</sup> évaluant l'efficacité du sécukinumab en monothérapie à un comparateur actif, l'adalimumab chez les patients actifs naïfs d'anti TNF. Le premier patient est prévu d'être inclus en octobre 2016 avec une fin d'étude prévue fin 2019. Une dizaine de centres français sont prévus.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA), la Commission de la transparence ne peut préciser la place du sécukinumab (anti-IL 17 A, COSENTYX) par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-

---

<sup>19</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745080?intr=secukinumab%3B+adalimumab&rank=1>

dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques compte tenu de l'absence de données comparatives et de démonstration d'un effet structural aux schémas posologiques recommandés par l'AMM.

Compte tenu du recul de plus de 13 ans (AMM de l'étanercept datant de 2003) et de la démonstration d'une efficacité sur la destruction articulaire avec cette classe de médicaments, la Commission considère que lorsqu'un traitement par médicament biologique est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

Cet avis est cohérent avec les recommandations européennes de l'EULAR mises à jour en décembre 2015<sup>3</sup> qui stipulent que :

- l'ustékinumab et le sécukinumab doivent être envisagés compte tenu de leur profil d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant un RP en échec à un traitement de fond conventionnel lorsque les anti-TNF ne sont pas appropriés. Les patients pour lesquels les anti-TNF ne sont pas appropriés, incluent par exemple, ceux avec des comorbidités ou des antécédents d'infections ou préférant ne pas être traités par anti-TNF,
- le choix de la séquence thérapeutique entre l'ustékinumab et le sécukinumab ne peut être déterminé,
- chez les patients en échec d'un traitement biologique, la rotation vers un autre biologique y compris au sein de la même classe pharmaceutique c'est-à-dire entre anti-TNF doit être envisagée. Chez ces patients, les experts de l'EULAR estiment par comparaison indirecte que l'ustékinumab et le sécukinumab n'apparaissent pas plus efficaces qu'un autre anti-TNF.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sécukinumab<sup>20</sup> sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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

► Ces spécialités ont un effet symptomatique.

► La supériorité du sécukinumab 150 et 300 mg par rapport au placebo a été démontrée sur de nombreux paramètres cliniques. Compte tenu d'un certain nombre de réserves (cf. rubrique résumé & discussion), l'apport thérapeutique du sécukinumab est difficile à apprécier et un risque de surestimation de l'effet du traitement ne peut être exclu en raison notamment de l'inclusion de patients naïfs de traitement de fond conventionnels. L'efficacité structurale n'a pas été démontrée aux schémas posologiques recommandés. Le sécukinumab n'a pas été comparé à un traitement actif (anti-TNF) alors que cette comparaison était possible.

En conséquence en l'état actuel du dossier, le rapport efficacité/effets indésirables de COSENTYX est moyen dans le rhumatisme psoriasique. Des données complémentaires d'efficacité (données structurales et données versus comparateur actif) et de tolérance à long terme sont nécessaires.

<sup>20</sup> cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment des anti-TNF qui ont démontré une efficacité sur la destruction articulaire dans le rhumatisme psoriasique avec pour certains un recul d'utilisation de plus de 10 ans.

▮ Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA), la place du sécukinumab (anti-IL 17 A, COSENTYX) par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques compte tenu de l'absence de données comparatives et de démonstration d'un effet structural aux schémas posologiques recommandés par l'AMM.

▮ Intérêt de santé publique :

Tenant compte du :

- poids faible sur la santé publique des patients répondant de façon insuffisante aux traitements de fond en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie,
- du besoin de santé publique,
- des données disponibles d'efficacité non comparatives versus traitement actif notamment autres anti-TNF,

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour COSENTYX dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

▮ **Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est modéré dans l'indication de l'AMM à savoir : «COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD<sup>\*\*</sup>) antérieurs a été inadéquate».**

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 rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association au MTX, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate et à la posologie de l'AMM.

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond),
- de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et,
- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, COSENTYX, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.

---

\*\* Disease-modifying antirheumatic drug

## 010.3 Population cible

La population cible de COSENTYX dans cette extension d'indication est représentée selon son libellé d'indication par les patients adultes atteints de « rhumatisme psoriasique actif lorsque la réponse au traitement de fond antérieur a été inadéquate ».

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)<sup>21</sup> réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC<sub>95%</sub> = [0,08 ; 0,35]. En appliquant cette proportion à la population française au 1<sup>er</sup> janvier 2015 selon les données de l'INSEE (population française adulte ≥ 18 ans de 51,5 millions de personnes), la population atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 98 000 patients (estimation comprise entre 41 000 et 180 000 personnes).

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

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

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 300 et 11 800 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement de fond biologique.

**Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de COSENTYX dans le rhumatisme psoriasique. Elle serait au maximum 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

La Commission réitère sa recommandation de donner à COSENTYX le statut de médicament d'exception.

### ► Demandes de données

Sur la base du programme de développement fourni (cf. rubrique programme d'études), la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude comparative *versus* adalimumab et de celle évaluant l'efficacité structurale des schémas posologiques validés par l'AMM dès qu'ils seront disponibles.

---

<sup>21</sup> Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-35.