



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

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.

Code ATC	L02BG04 (immunosuppresseur inhibiteur d'interleukine)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

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) <u>Rectificatif du 23/10/2018 - modifications du RCP portant sur les rubriques suivantes :</u> - Rubrique 4.2 - Posologie - Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes - Rubrique 4.8 - Effets indésirables - Rubrique 5.1- Propriétés pharmacodynamiques - Rubrique 5.2- Propriétés pharmacocinétiques - Rubrique 6.4 – Précautions particulières de conservation Cf. tableau face/face en annexe.
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 Médicament d'exception Plan de gestion des risques
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 65% ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Depuis les précédentes évaluations par la Commission de COSENTYX en juin 2016 dans le rhumatisme psoriasique et en octobre 2016 dans le psoriasis, le laboratoire a fait part de modifications apportées au RCP concernant plusieurs rubriques notamment les propriétés pharmacodynamiques avec l'intégration de résultats de nouvelles études cliniques.

Cet avis analyse ces nouvelles données afin de déterminer si elles sont de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission.

A noter que le laboratoire Novartis n'a aucune revendication en termes de SMR et d'ASMR sur la base de ces données.

03 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

03.1 Rhumatisme psoriasique (RP)

En juin 2016, suite à l'examen de la demande d'inscription de COSENTYX dans l'indication rhumatisme psoriasique (RP), la Commission avait relevé l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM. Le SMR de COSENTYX avait été jugé modéré et aucune ASMR n'avait été reconnue par rapport aux anti-TNF. L'argumentaire de l'ASMR était le suivant : « 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. »

Sur la base du programme de développement fourni, la Commission avait souhaité 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 seraient disponibles.

Seuls les résultats de l'étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative vs placebo, d'une durée de 2 ans évaluant l'efficacité structurale du sécukinumab ont été fournis (étude FUTURE 5). Il s'agit de la 3^e étude versus placebo évaluée par la Commission dans le RP. Au moment de la réalisation de cette étude, une étude versus comparateur actif (anti-TNF ou autre traitement actif) était réalisable dans la mesure où 3 anti-TNF et un anti-IL 12 et 23 (ustékinumab) disposaient d'une AMM.

Le laboratoire a fourni les données disponibles de l'étude FUTURE 5 à 24 semaines (rapport clinique de l'analyse intermédiaire prévue au protocole) et qui ont été intégrées récemment au RCP. Les résultats finaux de cette étude, avec les données à 2 ans, sont attendus au 4^{ème} trimestre 2019.

Etude FUTURE 5

Etude FUTURE 5, résultats intermédiaires à 24 semaines (Mease P et al ¹ . 2018) 31 août 2015 – 17 novembre 2017	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité à 16 semaines, du sécukinumab 150 mg (avec ou sans dose charge) ou 300 mg en administration sous cutanée par rapport à un placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif
Méthode	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative vs placebo
Critères d'inclusion	- âge > 18 ans - RP selon les critères CASPAR², et ayant des symptômes de RP modéré à sévère depuis au moins 6 mois (≥ 3 articulations douloureuses et ≥ 3 articulations gonflées) - négatifs pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide), - psoriasis actif ou antécédent de psoriasis en plaques - réponse insuffisante ou intolérance à traitement d'au moins 4 semaines par AINS - traitement à dose stable ≤ 10 mg/jour par prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation
Critères de non inclusion	- radio thoracique révélant une infection ou malignité dans les 3 mois avant inclusion - traitement par opioïde fort - traitement antérieur par sécukinumab ou d'autres anti-IL-17 - traitement par médicament ou dispositif expérimental dans les 4 semaines avant le traitement - utilisation de traitement interdit au moment de la randomisation - hypersensibilité au traitement de l'étude
Groupes de traitement	Les patients sont été randomisés selon un ratio 2 :2 :2 :3 pour recevoir : - Groupe 1 - sécukinumab 150 mg SC sans dose de charge : sécukinumab 150 mg et

¹ Mease P et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. Ann Rheum Dis 2018;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212687

² Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

	placebo à S0 puis placebo (2 injections) à S1, 2, 3 et sécukinumab 150 mg et placebo toutes les 4 semaines à partir de S4. - Groupe 2 - sécukinumab 150 mg SC avec dose de charge : sécukinumab 150 mg et placebo à S0, 1, 2, 3 et sécukinumab 150 mg et placebo toutes les 4 semaines à partir de S4. - Groupe 3 - sécukinumab 300 mg SC avec dose de charge : sécukinumab 300 mg à S0, 1, 2, 3 puis toutes les 4 semaines à partir de S4. - Groupe 4 - Placebo SC à S0, 1, 2, 3 puis toutes les 4 semaines à partir de S4. La randomisation était stratifiée selon le statut naïf ou déjà traité par anti-TNF. Le protocole prévoyait qu'au moins 70% des patients de l'étude devaient être naïfs d'anti-TNF. Un traitement de secours était autorisé pour les patients du groupe placebo n'obtenant pas la réponse ACR20 à la semaine 16. Ces patients ont été traités par sécukinumab (150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à S16 puis une fois par mois. Les patients du groupe placebo ont changé de traitement à S24 pour être traités en aveugle par sécukinumab (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée).
Traitements associés	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.
Critère de jugement principal	La réponse ACR20 ³ à S16
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Analysés selon l'ordre hiérarchique suivant : - la progression radiographique à S24 à l'aide du score du critère modifié de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS)⁴, - le PASI 75⁵ à S16 - le PASI 90 à S16, - l'ACR 50 à S16. - DAS28-CRP⁶ à S16 - HAQ-DI⁷ à S16 - Dactylites à S16 - enthésites à S16
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sur la base des données antérieures d'efficacité du sécukinumab sur le taux de réponse ACR20 (étude FUTURE 2), il a été estimé un échantillon de 220 patients pour chacun des groupes sécukinumab et 330 pour le placebo pour obtenir une puissance de 99%. Pour le critère radiographique (critère de jugement secondaire), sur la base des résultats de l'étude FUTURE 1, une différence versus placebo sur le score vdH-mTSS de $0,52 \pm 1,13$ était attendue, la puissance a été estimée à 83%.
Analyse statistique	Ajustement pour le contrôle du risque alpha et procédure hiérarchique : Une erreur de type I <u>familiale</u> de 5% a été conservée pour la comparaison des 3 doses de sécukinumab au placebo en les incluant dans une stratégie hiérarchique de tests. Deux familles ont été considérées : la 1^{re} famille = comparaisons sur les critères ACR20 à S16 et vdH-mTSS à S24. La 2^e famille incluait les analyses sur les autres critères, les analyses de la 2^e famille n'ont été réalisées que si tous les tests portant sur la 1^{re} famille étaient concluants. L'erreur bilatérale a été répartie pour l'ACR20 (critère de jugement principal) sur les 3 doses $\alpha/3 = 1,67\%$ et testée simultanément pour les 3 doses. Puis, en fonction des résultats obtenus (significatifs sur un ou plusieurs des 3 doses), le vdH-mTSS a été testé hiérarchiquement pour chaque dose (300 mg, 150 mg + dose de charge, 150 mg sans

³ La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ sur :

- le nombre d'articulations douloureuses (parmi 78) ET
- le nombre d'articulations gonflées (parmi 76) ET
- au moins 3 des 5 domaines suivants :
 - o activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100),
 - o activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100),
 - o douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100),
 - o score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI),
 - o Protéine C réactive de haute sensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

⁴ 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 $\leq 0,5$ points.

⁵ PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) : indice composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et de la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieurs et supérieurs). Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Une réponse PASI 75 traduit une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial.

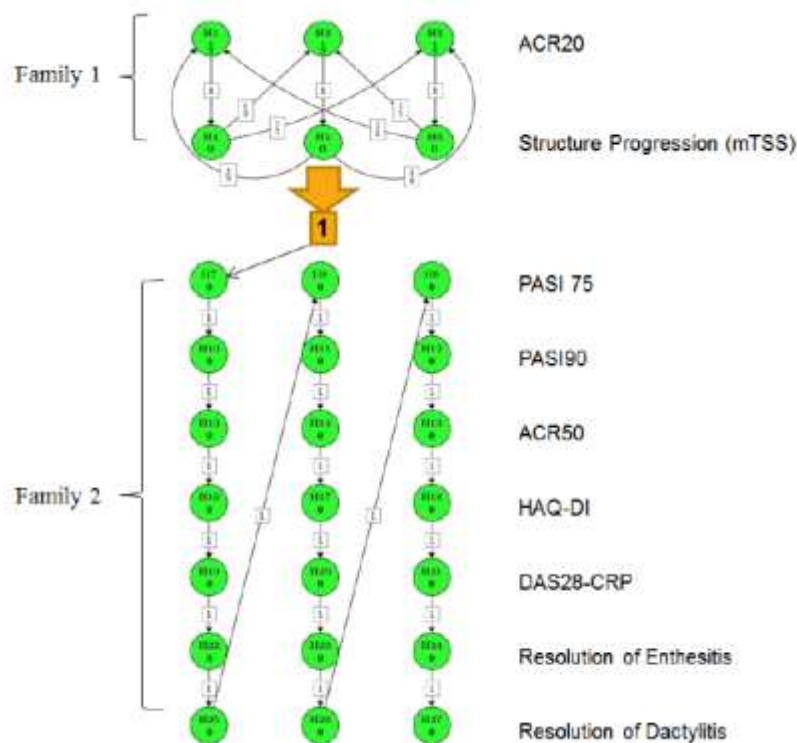
⁶ DAS28-CRP: Disease Activity Score 28 - C-reactive protein.

⁷ Health Assessment Questionnaire Disability Index

dose de charge) avec $\alpha/3 = 1,67\%$. En cas d'obtention d'un résultat significatif, la moitié de l' $\alpha/3$ a été réalloué au test de l'ACR 20 si non précédemment démontré. Les analyses portant sur la 2^e famille (critères secondaires) n'ont été effectuées que si tous les résultats sur l'ACR20 à S16 et vdH-mTSS à S24 étaient significatifs. Ces analyses ont été effectuées selon un ordre hiérarchique prédéfini : Toutes les variables ont été d'abord testées dans le groupe 300 mg. En cas de résultats significatifs, le 150 mg avec dose charge était testé pour toutes les variables et enfin le 150 mg sans dose de charge.

Cf. schéma

Source CSR



L'analyse principale a été réalisée en full analysis set (FAS) qui comprenait tous les patients randomisés.

Les critères secondaires ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique prédéfinie.

Les données manquantes ont été imputées comme des échecs.

Résultats :

Effectifs :

Au total, 996 patients ont été randomisés pour recevoir le sécukinumab SC 300 mg avec dose de charge (n =222), le sécukinumab SC 150 mg avec dose de charge (220), le sécukinumab SC 150 mg sans dose de charge (222) ou le placebo (332).

Arrêts de traitement :

Sur les 996 patients randomisés, 932 (93,6%) ont terminé les 24 semaines de traitement. A la semaine 24, la fréquence des arrêts de traitement a été de 6,9% (66 patients) principalement dans le groupe placebo (37 patients). Le motif d'arrêt de traitement le plus fréquent a été la décision du patient (3,2% dans les groupes sécukinumab combinés, 5,7% avec le placebo).

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les patients étaient des femmes à 49,8%, âgés en moyenne de 48,8 ans $\pm$ 12,4 et leur maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 6,6 ans. Le nombre moyen d'articulations douloureuses était de 21 et d'articulations gonflées de 11,5. Le score moyen DAS28-CRP était de 4,6. De plus, 51,6% des patients avaient un psoriasis atteignant au moins 3% de la surface corporelle. A la randomisation, 50,1% des patients recevaient un traitement concomitant par MTX et 70,4 % des patients étaient naïfs d'anti-TNF, 19,8% des patients avaient reçu un seul anti-TNF et 9,8% avaient reçu au moins 2 anti-TNF. A noter toutefois que 49,9% des patients n'étaient pas

traités par le MTX à l'inclusion. Il convient de signaler qu'on ne dispose pas de la proportion de patients naïfs de traitement de fond non biologique (DMARD conventionnels).

Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal

La supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM (150 et 300 mg avec dose de charge) par rapport au placebo en termes de proportion de patients obtenant une réponse ACR 20 à la semaine 16 a été démontrée. Le taux de réponse ACR 20 a été de 62,6% avec le sécukinumab SC 300 mg + dose de charge, 55,5% avec le sécukinumab SC 150 mg + dose de charge et 27,4% avec le placebo ($p < 0,0001$ pour toutes les comparaisons vs placebo).

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM (300 mg et 150 mg avec dose de charge) par rapport au placebo a été démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués, cf. tableau 1 ci-dessous.

Concernant l'effet structural, critère d'intérêt, la variation moyenne du score radiographique vdH-mTSS à S24 par rapport à la valeur basale a été de 0,08 avec le sécukinumab SC 300 mg + dose de charge ($p < 0,01$), 0,17 avec le sécukinumab SC 150 mg + dose de charge ($p < 0,05$) et 0,50 avec le placebo. La différence par rapport au placebo a été de 0,42 points avec le sécukinumab SC 300 mg + dose de charge et de 0,33 points avec le sécukinumab 150 mg + dose de charge (posologies AMM), soit une différence inférieure à celle attendue utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires (0,52 points, issue des résultats de l'étude FUTURE 1 dans laquelle le sécukinumab avait été administré par voie IV).

Des analyses en sous-groupes pré-spécifiées mais de nature exploratoire car effectuées sans gestion du risque alpha ont suggéré la supériorité du sécukinumab au placebo sur le critère radiographique chez les patients naïfs d'anti TNF mais pas chez ceux ayant eu une réponse inadéquate à un anti-TNF, cf. tableau 2.

Tableau 1. Résultats sur les critères de jugement secondaires pré-spécifiés de l'étude FUTURE 5 – full analysis set

	Sécukinumab 300 mg N=222	Sécukinumab 150 mg + DC N= 220	Sécukinumab 150 mg sans DC (hors AMM) N=222	Placebo N=332
1. Variation moyenne par rapport à la valeur basale du score total de sharp modifié par van der Heijde à S24⁸	N = 217	N = 213	N= 210	N =296
Extrapolation linéaire	0,08	0,17	- 0,09	0,50
p vs. placebo	=0,0011	=0,0117	=0,0085	
2. Réponse PASI 75 à S16	N = 110	N= 125	N = 117	N = 162
NRI, taux de réponse*	70%	60%	58,1%	12,3%
OR [IC₉₅] vs. placebo	18,06 [9,56, 34,12]	11,66 [6,37, 21,37]	10,15 [5,52, 18,63]	
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
3. Réponse PASI 90 à S16	N = 110	N = 125	N = 117	N = 162
NRI, taux de réponse*	53,6%	36,8%	31,6%	9,3%
OR [IC₉₅] vs. placebo	12,55 [6,43, 24,48]	6,14 [3,18, 11,87]	4,51 [2,31, 8,83]	
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

⁸ 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 $\leq 0,5$ points.

4. Réponse ACR 50 à S16 NRI, taux de réponse OR [IC ₉₅] vs. placebo, p	N=222 39,6% 7,43 [4,61 ; 12] <0,0001	N = 220 35,9% 6,37 [3,93 ; 10,32] <0,0001	N= 222 32% 5,37 [3,30 ; 8,73] <0,0001	N= 332 8,1 %
5. HAQ-DI à S16, MMRM variation moyenne par rapport à la valeur basale différence vs. placebo [IC ₉₅] p	N= 211 -0,55 -0,33 [-0,42, -0,24] <0,0001	N= 210 -0,44 -0,23 [-0,32, -0,14] <0,0001	N= 211 -0,45 -0,24 [-0,32 ; -0,15] <0,0001	N =300 -0,21
6. DAS28-CRP à S16, MMRM variation moyenne par rapport à la valeur basale OR [IC ₉₅] vs. placebo, p	N= 209 -1,49 - 0,86 [-1,05, -0,67] <0,0001	N = 208 -1,29 -0,66 [-0,85, -0,47] <0,0001	N= 210 -1,29 -0,66 [-0,85, -0,47] <0,0001	N= 297 -0,63
7. Présence d'enthésites à S16, NRI* OR [IC ₉₅] versus placebo p	N= 140 44,3% 0,44 [0,28, 0,69] =0,0004	N = 141 45,4% 0,45 [0,29, 0,70] =0,0004	N= 129 58,1% 0,75 [0,47, 1,19] NS**	N= 192 64,6%
8. Présence de dactylites à S16, NRI* OR [IC ₉₅] versus placebo	N= 82 34,1% 0,24 [0,13, 0,44] <0,0001	N = 80 42,5% 0,34 [0,19, 0,60] =0,0003	N= 103 43,7% 0,37 [0,22, 0,65] NS	N= 124 67,7%

DC : dose de charge, NRI: non responder imputation, MMRM : mixed model for repeated measures

** arrêt de la séquence hiérarchique en raison du résultat non significatif

* analyse effectuée dans la sous-population prédéfinie concernée pour ce critère, par exemple la réponse PASI a été évaluée chez les patients qui avaient un psoriasis atteignant au moins 3% de la surface corporelle, les enthésites et les dactylites ont été évaluées chez les patients qui en avaient à la baseline.

Tableau 2. Résultats sur le critère radiographique, analyses en sous-groupe exploratoire

FUTURE 5	Sécukinumab 300 mg N=222	Sécukinumab 150 mg + DC N= 220	Sécukinumab 150 mg sans DC (hors AMM) N=222	Placebo N=332
Analyse principale				
Variation moyenne par rapport à la valeur basale du score total de sharp modifié par van der Heijde à S24⁹	N = 217	N = 213	N= 210	N =296
Extrapolation linéaire p vs. placebo	0,08 =0,0011	0,17 =0,0117	- 0,09 =0,0085	0,50
Analyses en sous-groupes				
Naïfs d'anti TNF	N = 152	N = 149	N= 151	N =214
Variation moyenne p	0,01 =0,0025	0,12 =0,0167	- 0,25 =0,0116	0,48
Réponse inadéquate à anti-TNF	N = 65	N = 64	N= 59	N = 82
Variation moyenne p	0,23 NS	0,29 NS	0,31 NS	0,54

⁹ 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.

Au total, les résultats de l'étude FUTURE 5 ont mis en évidence la supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM de 150 et 300 mg avec dose de charge par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement évalués. L'effet en termes de ralentissement de la progression radiographique, critère d'intérêt particulier, a été démontré dans l'analyse intermédiaire à 24 semaines avec une différence allant de 0,33 à 0,42 points donc modeste et moindre que celle attendue de 0,52 points utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires issue de l'étude FUTURE 1 dans laquelle le sécukinumab avait été administré par voie IV.

03.2 Psoriasis

Dans son avis du 5 octobre 2016, la Commission a rendu un avis favorable à l'inscription de COSENTYX 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.

La Commission a considéré que COSENTYX apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA.

Depuis cet avis, le RCP de COSENTYX a été modifié pour intégrer :

- les données à 52 semaines de l'étude CLEAR, les données à 16 semaines ayant déjà été examinées par la Commission dans l'avis précédent,
- de nouvelles données versus placebo dans des formes spécifiques de psoriasis en plaques : psoriasis unguéal (Etude TRANSFIGURE) et psoriasis palmo-plantaire en plaques (Etude GESTURE) n'ayant jamais été évaluées par la Commission.

Résumé des études TRANSFIGURE et GESTURE

Dans deux études contrôlées *versus* placebo, une amélioration a été observée aussi bien dans le psoriasis unguéal (TRANSFIGURE, 198 patients) que dans le psoriasis palmo-plantaire en plaques (GESTURE, 205 patients).

Dans l'étude TRANSFIGURE, chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère depuis plus de 6 mois avec atteinte unguéale définie par un Nail Psoriasis Severity Index-NAPSI $\geq$ 16 et plus de 4 ongles atteints, la supériorité du sécukinumab *versus* placebo à la semaine 16 a été démontrée par l'amélioration significative du %NAPSI par rapport à la valeur initiale (46,1% pour le 300 mg, 38,4% pour le 150 mg et 11,7% pour le placebo).

Dans l'étude GESTURE, chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère depuis plus de 6 mois dont un psoriasis palmo-plantaire en plaques modéré à sévère, défini par un ppIGA $\geq$ 3, la supériorité du sécukinumab *versus* placebo à la semaine 16 a été démontrée par l'amélioration significative de la réponse ppIGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») (33,3% pour le 300 mg, 22,1% pour le 150 mg, et 1,5% pour le placebo).

Une étude contrôlée *versus* placebo a évalué 102 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère, ayant un indice de sévérité du psoriasis du cuir chevelu (PSSI : *Psoriasis Scalp Severity Index*) $\geq$ 12, un score IGA (version modifiée de 2011 pour le cuir chevelu uniquement) de 3 ou plus et ayant au moins 30% de la surface du cuir chevelu atteinte. Le sécukinumab 300 mg était supérieur au placebo à la semaine 12 comme démontré par l'amélioration significative par rapport aux valeurs initiales des scores PSSI (réponses PSSI 90 : 52,9% versus 2,0%) et IGA (version modifiée de 2011 pour le cuir chevelu uniquement ; réponses IGA 0 ou 1 : 56,9% versus 5,9%). L'amélioration de ces deux critères d'évaluation s'est maintenue pour les patients sous sécukinumab qui ont continué le traitement jusqu'à la semaine 24.

Au total, les résultats de ces études apportent des informations sur l'efficacité du sécukinumab dans d'autres localisations du psoriasis, elles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la Commission dans cette indication.

04 AUTRES MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

► RCP

Rectificatif du 23/10/2018 (modifications du RCP portant sur les rubriques suivantes :

- Rubrique 4.2 - Posologie

Ajout de la possibilité d'augmenter selon la réponse clinique la posologie de 150 à 300 mg chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique naïfs d'anti-TNF

- Rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ajout d'informations sur les infections graves et les rectocolites hémorragiques

- Rubrique 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ajout de données sur une étude d'interaction entre sécukinumab et midazolam

- Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Mise à jour du nombre de patients, ajout des candidoses cutanées et muqueuses de fréquence indéterminée

- Rubrique 5.1- Propriétés pharmacodynamiques

Intégration des données à 24 semaines (analyse intermédiaire) de l'étude FUTURE 5 dans le paragraphe rhumatisme psoriasique.

Intégration des données de l'étude CLEAR dans le paragraphe psoriasis ayant déjà été examinées par la Commission en juillet 2015, ainsi que les données sur les formes spécifiques de psoriasis en plaques : psoriasis unguéal (Etude TRANSFIGURE), et psoriasis palmo-plantaire en plaques (Etude GESTURE).

- Rubrique 5.2- Propriétés pharmacocinétiques

Mise à jour du nombre de patients dans le paragraphe « Patients âgés »

- Rubrique 6.4 – Précautions particulières de conservation

Ajout de la possibilité de conserver COSENTYX en dehors du réfrigérateur dans certaines conditions.

► PGR

Le PGR de COSENTYX comporte désormais 3 risques considérés comme identifiés et 7 autres considérés comme potentiels :

Risques importants identifiés :

- infections et infestations
- neutropénie
- hypersensibilité

Risques importants potentiels :

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

Le risque potentiel suicidaire a été ajouté au PGR à la demande du PRAC, qui a pris en compte le « potentiel effet classe » compte tenu des pensées et comportements suicidaires rapportés avec un autre anti-IL 17 au cours de son développement (brodalumab).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte des résultats des études cliniques qui lui ont été transmis et des modifications du RCP et du PGR, qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

Elle souligne que dans l'indication rhumatisme psoriasique, elle réexaminera la spécialité COSENTYX (sécukinumab) à la lumière des résultats de l'étude EXCEED en cours versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNF) dont le rapport final est attendu en fin de 2^{ème} trimestre 2020.

06 ANNEXE - TABLEAU RECAPITULATIF DES MODIFICATIONS DU RCP INTERVENUES DEPUIS LE DERNIER AVIS DE LA COMMISSION

RCP COSENTYX PRECEDENT (20/09/2018)	RCP COSENTYX ACTUEL (23/10/2018)
4.2 Posologie et mode d'administration [...] <u>Posologie</u> <u>Psoriasis en plaques</u> [...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois 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, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. <u>Spondylarthrite ankylosante</u> [...]	4.2 Posologie et mode d'administration [...] <u>Posologie</u> <u>Psoriasis en plaques</u> [...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois 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, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. <u>Spondylarthrite ankylosante</u> [...]
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Un total de 6 804 patients ont été traités par Cosentyx dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et autres pathologies auto-immunes). Parmi ceux-ci, 3 671 patients ont été exposés à Cosentyx pendant au moins un an, ce qui représente une exposition de 6 450 patients-années. <u>Effets indésirables dans le psoriasis en plaques</u> [...] <u>Effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique</u> Cosentyx a été étudié dans deux études contrôlées contre placebo portant sur le rhumatisme psoriasique et menées chez 1 003 patients (703 patients sous Cosentyx et 300 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 1 061 patient-années	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Plus de 11 900 patients ont été traités par Cosentyx dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et autres pathologies auto-immunes), ce qui représente une exposition de 20 995 patient-années. Parmi ceux-ci, plus de 7 100 patients ont été exposés à Cosentyx pendant au moins un an. <u>Effets indésirables dans le psoriasis en plaques</u> [...] <u>Effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique</u> Dans les études contrôlées contre placebo de Cosentyx portant sur le rhumatisme psoriasique, il y a eu 2 754 patients (1 871 patients sous Cosentyx et 883 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 4 478 patient-années d'exposition sous

d'exposition pour l'étude (durée médiane d'exposition pour les patients traités par le sécukinumab : 456 jours dans l'étude 1 du RP et 245 jours dans l'étude 2 du RP). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis. [...]	Cosentyx. Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis. [...]
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées chez 1 003 patients dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (nombre d'articulations gonflées ≥ 3 et douloureuses ≥ 3) malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Des patients atteints de chaque forme clinique de RP ont été inclus dans ces études, y compris de polyarthrite sans nodule rhumatoïde, de spondylarthrite avec arthrite périphérique, d'arthrite périphérique asymétrique, d'atteinte interphalangienne distale et d'arthrite mutilante. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de RP depuis une durée médiane de 3,9 à 5,3 ans. La majorité des patients présentaient également des lésions cutanées psoriasiques actives ou des antécédents documentés de psoriasis. Plus de 62% et 47% des patients atteints de RP avaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Dans ces deux études, le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 (American College of Rheumatology) à la Semaine 24. Dans l'étude 1 du rhumatisme psoriasique (étude 1 du RP) et l'étude 2 du rhumatisme psoriasique (étude 2 du RP), respectivement 29% et 35% des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR). [...]	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées chez 1 999 patients dans trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (nombre d'articulations gonflées ≥ 3 et douloureuses ≥ 3) malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Des patients atteints de chaque forme clinique de RP ont été inclus dans ces études, y compris de polyarthrite sans nodule rhumatoïde, de spondylarthrite avec arthrite périphérique, d'arthrite périphérique asymétrique, d'atteinte interphalangienne distale et d'arthrite mutilante. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de RP depuis au moins cinq ans. La majorité des patients présentaient également des lésions cutanées psoriasiques actives ou des antécédents documentés de psoriasis. Plus de 61% et 42% des patients atteints de RP avaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Dans toutes ces études, le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 (American College of Rheumatology). Dans l'étude 1 du rhumatisme psoriasique (étude 1 du RP) et l'étude 2 du rhumatisme psoriasique (étude 2 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 24. Dans l'étude 3 du rhumatisme psoriasique (étude 3 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 16 avec comme critère d'évaluation secondaire principal, la variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24. Dans l'étude 1 du RP, l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, respectivement 29%, 35%, et 30% des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR). [...] L'étude 3 du RP (étude FUTURE 5) a évalué 996 patients, parmi lesquels 50,1% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 300 mg de Cosentyx ou le placebo par voie sous-cutanée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de la même dose tous les mois, ou pour recevoir une injection mensuelle de 150 mg de Cosentyx (sans dose de charge). Les patients randomisés sous placebo et non répondeurs à la Semaine 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la Semaine 16, suivi de la même dose tous les mois. Les patients randomisés sous placebo et répondeurs à la Semaine 16, ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la Semaine 24, suivi de

Signes et symptômes

Le traitement par Cosentyx a entraîné une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la Semaine 24 (voir Tableau 5).

Tableau 5 Réponse clinique à la Semaine 24 dans l'étude 2 du RP

	Semaine 24			
	Placebo	75 mg	150 mg	300 mg
Nombre de patients randomisés	98	99	100	100
Réponse ACR20 n (%)	15 (15,3%)	29 (29,3%*)	51 (51,0%*)	54 (54,0%***)
Réponse ACR50 n (%)	7 (7,1%)	18 (18,2%)	35 (35,0%)	35 (35,0%***)
Réponse ACR70 n (%)	1 (1,0%)	6 (6,1%)	21 (21,0%*)	20 (20,0%**))
DAS28-CRP	-0,96	-1,12	-1,58**	-1,61**
Nombre de patients ayant une surface corporelle cutanée atteinte par le psoriasis ≥ 3 % à l'inclusion	43 (43,9%)	50 (50,5%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)
Réponse PASI 75 n (%)	7 (16,3%)	14 (28,0%)	28 (48,3%*)	26 (63,4%***)
Réponse PASI 90 n (%)	4 (9,3%)	6 (12,0%)	19 (32,8%*)	20 (48,8%***)
Résolution des dactylites n (%) †	4 (14,8%)	10 (30,3%)	16 (50,0%*)	26 (56,5%**))
Résolution des enthésites n (%) ‡	14 (21,5%)	22 (32,4%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**))

la même dose tous les mois.

Signes et symptômes

Le traitement par Cosentyx a entraîné une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo aux Semaines 16 et 24 (voir Tableau 5).

Tableau 5 Réponse clinique aux Semaines 16 et 24 dans l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP

	Etude 2 du RP			Etude 3 du RP		
	Placebo	150 mg	300 mg	Placebo	150 mg	300 mg
Nombre de patients randomisés	98	100	100	332	220	222
Réponse ACR20 n (%)						
Semaine 1	18 (18,4)	60 (60,0%*)	57 (57,0%*)	91 [°] (27,4)	122 [°] (55,5%*)	139 [°] (62,6%*)
Semaine 2	15 [°] (15,3)	51 [°] (51,0%*)	54 [°] (54,0%*)	78 (23,5)	117 (53,2%*)	141 (63,5%*)
Réponse ACR50 n (%)						
Semaine 1	6 (6,1%)	37 (37,0%*)	35 (35,0%*)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Semaine 2	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%*)	29 (8,7%)	86 (39,1%*)	97 (43,7%*)
Réponse ACR70 n (%)						
Semaine 1	2 (2,0%)	17 (17,0%*)	15 (15,0%*)	14 (4,2%)	40 (18,2%*)	45 (20,3%*)
Semaine 2	1 (1,0%)	21 (21,0%*)	20 (20,0%*)	13 (3,9%)	53 (24,1%*)	57 (25,7%*)
DAS28-CRP						
Semaine 1	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Semaine 2	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Nombre de	43	58	41	162	125	110

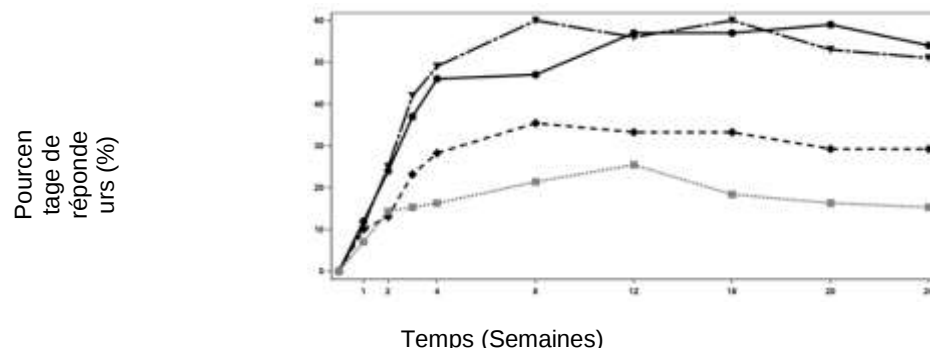
* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 ; par rapport au placebo
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie pré-définie, à l'exception des réponses ACR70, des dactylites et des enthésites, qui étaient des critères exploratoires.
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.
ACR : American College of Rheumatology ; PASI : Psoriasis Area and Severity Index ; DAS : Disease Activity Score
†Chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion (n=27, 33, 32, 46, respectivement)
‡Chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion (n=65, 68, 64, 56, respectivement)

patients ayant une surface corporelle cutanée atteinte par le psoriasis ≥ 3 % à l'inclusion	(43,9 %)	(58,0%)	(41,0%)	(48,8 %)	(56,8%)	(49,5%)
Réponse PASI 75 n (%)						
Semaine 1 6	3 (7,0%)	33 (56,9%*)	27 (65,9%*)	20 (12,3 %)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Semaine 2 4	7 (16,3 %)	28 (48,3%*)	26 (63,4%*)	29 (17,9 %)	80 (64,0%*)	78 (70,9%*)
Réponse PASI 90 n (%)						
Semaine 1 6	3 (7,0%)	22 (37,9%*)	18 (43,9%*)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Semaine 2 4	4 (9,3%)	19 (32,8%*)	20 (48,8%*)	19 (11,7 %)	51 (40,8%*)	60 (54,5%*)
Résolution des dactylites n (%) †						
Semaine 1 6	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3 %)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Semaine 2 4	4 (14,8 %)	16 (50,0%*)	26 (56,5%*)	42 (33,9 %)	51 (63,8%*)	52 (63,4%*)
Résolution des enthésites n (%) ‡						
Semaine 1 6	17 (26,2 %)	32 (50,0%*)	32 (57,1%*)	68 (35,4 %)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Semaine 2 4	14 (21,5 %)	27 (42,2%*)	27 (48,2%*)	66 (34,4 %)	77 (54,6%*)	86 (61,4%*)

L'action de Cosentyx a été observée dès la Semaine 2. Une différence statistiquement significative de la réponse ACR 20 par rapport au placebo a été obtenue à la Semaine 3. À la Semaine 16, les patients traités par Cosentyx ont présenté des améliorations significatives des signes et symptômes avec des réponses ACR 20 significativement plus élevées (33,3%, 60,0% et 57,0% aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement) par rapport au placebo (18,4%).

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 20 est présenté par visite dans la Figure 2.

Figure 2 Réponse ACR20 dans l'étude 2 du RP en fonction du temps jusqu'à la Semaine 24



	(%)	)	*)	(%)	**)	**)
* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 ; par rapport au placebo						
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 24 pour l'étude 2 du RP, à l'exception des réponses ACR70, des dactylites et des enthésites, qui étaient des critères exploratoires et tous les critères d'évaluation à la semaine 16.						
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 16 pour l'étude 3 du RP, à l'exception des réponses ACR70 qui était un critère exploratoire et tous les critères d'évaluation à la semaine 24.						
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.						
ACR : American College of Rheumatology ; PASI : Psoriasis Area and Severity Index ; DAS : Disease Activity Score, BSA : Body Surface Area						
◊ Critère principal						
¹ Cosentyx 150 mg ou 300 mg s.c. aux Semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose tous les mois.						
† Chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion (n=27, 32, 46, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=124, 80, 82, respectivement pour l'étude 3 du RP)						
‡ Chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion (n=65, 64, 56, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=192, 141, 140, respectivement pour l'étude 3 du RP)						

Cosentyx a été observée dès la Semaine 2. Une différence statistiquement significative de la réponse ACR 20 par rapport au placebo a été obtenue à la Semaine 3.

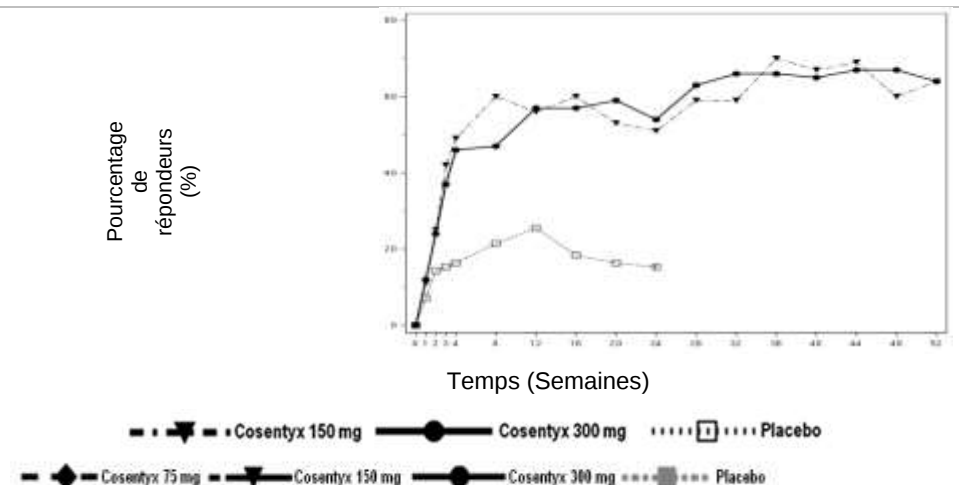
Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 20 est présenté par visite dans la Figure 2.

Figure 2 Réponse ACR20 dans l'étude 2 du RP en fonction du temps jusqu'à la Semaine 52

Des taux de réponses similaires ont été observés pour le critère principal d'évaluation et les critères secondaires principaux chez les patients atteints de RP indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par MTX. À la Semaine 24, les patients traités par Cosentyx et recevant un traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (44,7%, 47,7% et 54,4% aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 20,0% pour le placebo) et ACR 50 (27,7%, 31,8% et 38,6% pour une dose de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 8,0% pour le placebo). Les patients traités par Cosentyx ne recevant pas de traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (15,4%, 53,6% et 53,6% pour une dose de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 10,4% pour le placebo) et ACR 50 (9,6%, 37,5% et 32,1% pour une dose de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 6,3% pour le placebo).

Les patients traités par Cosentyx naïfs d'anti-TNF α et anti-TNF α -IR présentaient à la Semaine 24 une réponse ACR 20 significativement plus importante par rapport à ceux recevant le placebo, avec une réponse légèrement plus élevée dans le groupe naïf d'anti-TNF α (patients naïfs d'anti-TNF α : 37%, 64% et 58% aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 15,9% pour le placebo ; patients anti-TNF α -IR : 15%, 30% et 46% aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 14,3% pour le placebo). Dans le sous-groupe de patients anti-TNF α -IR, seule la dose de 300 mg a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour l'ACR 20 par rapport au placebo ($p < 0,05$) et a présenté un bénéfice clinique significatif par rapport à la dose de 150 mg sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les améliorations de la réponse PASI 75 étaient observées dans les deux sous-groupes et la dose de 300 mg a montré un bénéfice statistiquement significatif chez les patients anti-TNF α -IR.

Le nombre de patients atteints de RP présentant une atteinte axiale était trop faible pour permettre une évaluation pertinente.



Des taux de réponses similaires ont été observés pour le critère principal d'évaluation et les critères secondaires principaux chez les patients atteints de RP indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par MTX. Dans l'étude 2 du RP, à la Semaine 24, les patients traités par Cosentyx et recevant un traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (47,7% et 54,4% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 20,0% pour le placebo) et ACR 50 (31,8% et 38,6% pour une dose de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 8,0% pour le placebo). Les patients traités par Cosentyx ne recevant pas de traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (53,6% et 53,6% pour une dose de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 10,4% pour le placebo) et ACR 50 (37,5% et 32,1% pour une dose de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 6,3% pour le placebo).

Dans l'étude 2 du RP, les patients traités par Cosentyx naïfs d'anti-TNF α et anti-TNF α -IR présentaient à la Semaine 24 une réponse ACR 20 significativement plus importante par rapport à ceux recevant le placebo, avec une réponse légèrement plus élevée dans le groupe naïf d'anti-TNF α (patients naïfs d'anti-TNF α : 64% et 58% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 15,9% pour le placebo ; patients anti-TNF α -IR : 30% et 46% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 14,3% pour le placebo). Dans le sous-groupe de patients anti-TNF α -IR, seule la dose de 300 mg a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour l'ACR 20 par rapport au placebo ($p < 0,05$) et a présenté un bénéfice clinique significatif par rapport à la dose de 150 mg sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les améliorations de la réponse PASI 75 étaient observées dans les deux sous-groupes et la dose de 300 mg a montré un bénéfice statistiquement significatif chez les patients anti-TNF α -IR.

Le nombre de patients atteints de RP présentant une atteinte axiale était trop faible pour permettre une évaluation pertinente.

Des améliorations ont été observées pour tous les composants des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. La proportion de patients ayant atteint une réponse thérapeutique selon le critère modifié PsARC était plus élevée chez les patients traités par Cosentyx (37,4%, 59,0% et 61,0% aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg, respectivement) par rapport au placebo (26,5%) à la Semaine 24.

Dans l'étude 1 et l'étude 2 du RP, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la Semaine 52. Dans l'étude 2 du RP, parmi les 200 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg et 300 mg de Cosentyx, 178 patients (89%) étaient encore sous traitement à la Semaine 52. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 64, 39 et 20 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 300 mg de Cosentyx, 64, 44 et 24 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70.

Réponse radiographique

L'inhibition de la progression des atteintes structurales dans le RP n'a pas encore été démontrée en utilisant le schéma d'induction par voie sous-cutanée, approuvé pour utilisation clinique.

Dans l'étude 1 du RP, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée en variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JNS) aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la Semaine 24 sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 Variation du Score Total de Sharp modifié dans le rhumatisme psoriasique

	Placebo N=179	Cosentyx 75 mg ¹ N=181	Cosentyx 150 mg ¹ N=185
Score total			
Inclusion (DS)	28,4 (63,5)	20,4 (39,4)	22,3 (48,0)
Variation moyenne à la Semaine 24	0,57	0,02*	0,13*

Des améliorations ont été observées pour tous les composants des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. Dans l'étude 2 du RP, la proportion de patients ayant atteint une réponse thérapeutique selon le critère modifié PsARC était plus élevée chez les patients traités par Cosentyx (59,0% et 61,0% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement) par rapport au placebo (26,5%) à la Semaine 24.

Dans l'étude 1 et l'étude 2 du RP, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la Semaine 104. Dans l'étude 2 du RP, parmi les 200 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg et 300 mg de Cosentyx, 178 patients (89%) étaient encore sous traitement à la Semaine 52. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 64, 39 et 20 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 300 mg de Cosentyx, 64, 44 et 24 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70.

Réponse radiographique

Dans l'étude 3 du RP, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée en variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JNS). Les radiographies des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues à l'inclusion, à la semaine 16 et/ou semaine 24 et évaluées indépendamment par au moins deux lecteurs en aveugle pour le groupe de traitement et le numéro de visite. Le traitement par 150 mg et 300 mg de Cosentyx a réduit significativement le taux de progression des atteintes articulaires périphériques comparé au traitement par placebo comme mesuré par la variation du mTSS à la semaine 24 (tableau 6).

L'inhibition de la progression des atteintes structurales a également été évaluée dans l'étude 1 du RP aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la Semaine 24 sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 Variation du Score Total de Sharp modifié dans le rhumatisme psoriasique

	Etude 3 du RP		Etude 1 du RP	
	Pla ceb o n=2 96	Cosentyx 150 mg ¹ n=213	Cosentyx 300 mg ¹ n=217	Place bo n=17 9
Score total				

*p<0,05 en se basant sur la valeur p nominale, mais non ajustée
¹Dose de 10 mg/kg aux semaines 0, 2 et 4, suivie de doses de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée

L'inhibition des atteintes structurales était maintenue avec le traitement par Cosentyx jusqu'à la Semaine 52.

Le pourcentage de patients ne présentant pas de progression de la maladie (définie par une variation du mTSS à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la Semaine 24 était de 92,3% chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg, puis une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 75 mg, de 82,3% chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg, puis une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 150 mg et de 75,7% chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression de la maladie entre la Semaine 24 et la Semaine 52 chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg suivie d'une dose d'entretien par voie sous-cutanée de soit 75 mg soit 150 mg et chez les patients traités par le placebo était respectivement de 85,8%, 85,7% et 86,8%.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude 2 du RP, les patients traités par 150 mg (p=0,0555) et 300 mg (p=0,0040) de Cosentyx ont présenté une amélioration de la fonction physique, évaluée à l'aide de l'échelle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) par rapport aux patients traités par placebo à la Semaine 24. Les améliorations des scores HAQ-DI étaient observées quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNF α . Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP.

Inclusion (DS)	15.0 (38.2)	13.5 (25.6)	12.9 (23.8)	28.4 (63.5)	22.3 (48.0)
Variation moyenne à la Semaine 24	0.5	0.13*	0.02*	0.57	0.13*
*p<0,05 en se basant sur la valeur p nominale, mais non ajustée ¹Cosentyx 150 mg ou 300 mg s.c. aux Semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose chaque mois. ²10 mg/kg aux Semaines 0, 2 et 4 suivi de doses sous-cutanées de 75 mg ou 150 mg.					

Dans l'étude 1 du RP, L'inhibition des atteintes structurales était maintenue avec le traitement par Cosentyx jusqu'à la Semaine 52.

Dans l'étude 3 du RP, le pourcentage de patients ne présentant pas de progression de la maladie (définie par une variation du mTSS à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la Semaine 24 était respectivement de 80,3%, 88,5% et 73,6% chez les patients traités par sécukinumab 150 mg, 300 mg et placebo. L'inhibition des atteintes structurales a été observée chez les patients naïfs d'anti-TNF α et chez les patients anti-TNF α -IR ainsi que chez les patients traités ou non de façon concomitante par MTX.

Dans l'étude 1 du RP, le pourcentage de patients ne présentant pas de progression de la maladie (définie par une variation du mTSS à l'inclusion $\leq 0,5$) entre la randomisation et la Semaine 24 était de 82,3% chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg, puis une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 150 mg et de 75,7% chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression de la maladie entre la Semaine 24 et la Semaine 52 chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg suivie d'une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 150 mg et chez les patients traités par placebo qui passaient à la semaine 16 ou à la semaine 24 sous Cosentyx 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines était respectivement de 85,7% et 86,8%.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, les patients traités par 150 mg (p=0,0555 et p<0,0001) et 300 mg (p=0,0040 et p<0,0001) de Cosentyx ont présenté une amélioration de la fonction physique, évaluée à l'aide de l'échelle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) par rapport aux patients traités par placebo à la Semaine 24 et à la semaine 16, respectivement. Les améliorations des scores HAQ-DI étaient observées quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNF α . Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP.

Les patients traités par Cosentyx ont rapportés des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ($p < 0,001$). Des améliorations statistiquement significatives ont été démontrées dans les critères exploratoires évalués à l'aide des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pour les doses de 150 mg et 300 mg en comparaison au placebo (7,97 ; 5,97 versus 1,63 respectivement). Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP et l'efficacité était maintenue jusqu'à la Semaine 52. [...]	Les patients traités par Cosentyx ont rapporté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ($p < 0,001$). Des améliorations statistiquement significatives ont été démontrées dans les critères exploratoires évalués à l'aide des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pour les doses de 150 mg et 300 mg en comparaison au placebo (7,97 ; 5,97 versus 1,63 respectivement) et ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 104 dans l'étude 2 du RP. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP et l'efficacité était maintenue jusqu'à la Semaine 52. [...]
5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...] <u>Patients âgés</u> Parmi les 3 430 patients atteints de psoriasis en plaques ayant été exposés à Cosentyx dans le cadre d'études cliniques, 230 étaient âgés de 65 ans ou plus et 32 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 974 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 85 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 4 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. [...]	5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...] <u>Patients âgés</u> Parmi les 3 430 patients atteints de psoriasis en plaques ayant été exposés à Cosentyx dans le cadre d'études cliniques, 230 étaient âgés de 65 ans ou plus et 32 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 2 536 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 236 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 25 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. [...]