



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

sécukinumab

COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux anti-TNF.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif commun de la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (SpAax) est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD) (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD) doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 4 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans la SpAax-nr active en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

Place du médicament

La place de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^{ème} intention, après échec des anti-TNF. Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixékizumab).

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- qu'il est conseillé de réaliser la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sécukinumab sous-cutané comme avec les autres traitements de fond biologiques,
- et qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	COSENTYX est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
SMR	MODERE , compte tenu principalement d'un rapport efficacité/effets indésirables jugé modeste.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - du bénéfice clinique d'ampleur modeste démontré versus placebo dans l'étude PREVENT en termes de taux de répondeurs ASAS40 chez les patients naïfs d'anti-TNF (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie, - de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, la commission de la Transparence considère que la spécialité COSENTYX (sécukinumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
ISP	COSENTYX (sécukinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe <u>en 2^{ème} intention après échec des anti-TNF</u> , compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers après échec des AINS, - du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF, - et malgré le caractère exploratoire des analyses menées dans le sous-groupe de patients ayant été préalablement traités par anti-TNF (faible effectif, absence d'ajustement statistique) Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixékizumab).
Population cible	La population cible de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS peut être estimée à environ <u>4 170 patients</u> .
Recommandations	<p>► Recommandations particulières</p> <p>La Commission rappelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qu'il est conseillé de réaliser la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sécukinumab sous-cutané comme avec les autres traitements de fond biologiques, - et qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de **COSENTYX (sécukinumab) 150 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis**, dans son extension d'indication obtenue le 28 avril 2020 dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) active avec des signes objectifs d'inflammation, chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux AINS.

Pour rappel, COSENTYX (sécukinumab) est un inhibiteur de l'interleukine 17-A (IL-17A) déjà indiqué dans le psoriasis en plaque de l'adulte, dans le rhumatisme psoriasique de l'adulte et dans la spondylarthrite ankylosante (spondyloarthrite axiale radiographique). Dans ses précédents avis d'évaluation, la Commission lui a octroyé :

- un SMR important et une ASMR IV par rapport à STELARA (ustékinumab) dans le psoriasis en plaques¹,
- un SMR modéré et une ASMR V par rapport aux anti-TNF et à STELARA (ustékinumab) dans le rhumatisme psoriasique²,
- un SMR important et une ASMR V par rapport aux anti-TNF dans la spondylarthrite ankylosante³.

A ce jour, 4 spécialités de la classe des anti-TNF α (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab), ont été évaluées par la Commission dans la spondyloarthrite axiale non radiographique.

A noter que TALTZ (ixékizumab), un autre inhibiteur de l'IL17-A, qui dispose d'une AMM dans la même indication depuis le 2 juin 2020, est en cours d'évaluation par la Commission à la date du présent avis.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Psoriasis en plaques

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

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 (DMARDs) antérieurs a été inadéquate (voir rubrique 5.1).

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

- *Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique)*

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

- *Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)*

COSENTYX est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

¹ Avis de la Commission du 5 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14295_COSENTYX_PIC_INS_Avis3_CT14295.pdf

² Avis de la Commission du 22 juin 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14978_COSENTYX_RP_PIC_EI_Avis2_CT14978.pdf

³ Avis de la Commission du 22 juin 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14979_COSENTYX_SA_PIC_INS_Avis2_CT14979.pdf

03 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.
[...]

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

[...]

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)

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.

Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. »

04 BESOIN MEDICAL

Les spondyloarthrites sont réparties en 3 sous-groupes selon la présentation clinique prédominante : axiale, périphérique articulaire ou périphérique enthésitique.

La spondyloarthrite axiale (SpAax), comprenant la spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale radiographique et la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr), est la principale forme d'arthrite inflammatoire chronique affectant le squelette axial. La distinction entre les deux entités s'effectue sur la présence ou non de dommages structuraux au niveau de l'articulation sacro-iliaque à la radiographie.

La SpAax est une maladie chronique potentiellement grave, avec des manifestations rhumatologiques et extra-rhumatologiques impactant les activités physiques, sociales et professionnelles des patients.

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018⁴.

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD)⁵ (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée⁴.

⁴ Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2018; 85:275-284.

⁵ csDMARD : conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond conventionnel.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD)⁶ doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS⁷. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 4 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans la SpAax-nr active en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR⁴, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation de sécukinumab ou d'ixékizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations.⁸

Dans la SpAax-nr, en cas de maladie active malgré un traitement par AINS, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les anti-TNF. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF.

⁶ bDMARD : Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug : Traitement de fond biologique (biothérapie)

⁷ Selon les recommandations de la SFR, la réponse insuffisante aux AINS peut être définie comme une persistance de la symptomatologie malgré l'utilisation d'au moins 2 molécules de classe différente prises durant au moins 15 jours chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires, ou une activité persistante de la maladie (BASDAI \geq 4/10 ou ASDAS \geq 2,1).

⁸ Ward M et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology (ACR), Spondylitis Association of America, Spondyloarthritis. Research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis, *Arthritis&Rheumatology* 2019 ; 71(10):1599-1613.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisées dans le traitement des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

05.1 Médicaments

Les médicaments ayant l'AMM dans la prise en charge des patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les anti-TNF α cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Comparateurs de sécukinumab dans la spondyloarthrite axiale non radiographique

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
HUMIRA (adalimumab) <i>AbbVie</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux AINS.	20/02/2013 (inscription)	Important	L'extension d'indication dans la forme non radiographique ne modifie pas l' ASMR II attribuée à HUMIRA dans la spondyloarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel », dans l'attente des résultats de la phase ouverte de 144 semaines de l'étude ABILITY-1.	Oui
			22/06/2016 (réinscription)		Sans objet	
CIMZIA (certolizumab pégol) <i>UCB Pharma</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondyloarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	09/07/2014 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) dans la spondyloarthrite axiale active sévère sans signes radiographiques de spondyloarthrite ankylosante, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP, de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	Oui
			22/06/2016 (réinscription)		Sans objet	
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux	17/06/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à HUMIRA (adalimumab) et à CIMZIA (certolizumab pégol) dans la prise en charge des patients atteints de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se	Oui

et ses biosimilaires		élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.	26/06/2019 (réinscription)		traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.	
					Sans objet	
SIMPONI (golimumab) <i>MSD</i>	Non	Traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou de signes visibles à l'imagerie par IRM, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.	22/06/2016	Important	ASMR V par rapport aux autres anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept).	Oui

**classe pharmaco-thérapeutique*

A noter que la spécialité **TALTZ (ixékizumab)**, un autre inhibiteur de l'interleukine 17-A, a obtenu une AMM européenne dans la même indication le 2 juin 2020 et est donc considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de COSENTYX (sécukinumab) bien qu'il n'ait pas encore été évalué par la Commission à la date du présent avis.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités ci-dessus sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations communiquées par le laboratoire

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/ Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Demande en cours	NA
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Demande en cours	NA
Belgique	Demande en cours	NA
Espagne	Demande en cours	NA
Italie	Demande en cours	NA

Etats-Unis : la spécialité COSENTYX (sécukinumab) dispose d'une AMM dans la SpAax-nr depuis le 16 juin 2020.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16/09/2015 et 05/10/2016 (nouvel examen) Inscription
Indication	« COSENTYX est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique »
SMR (libellé)	« Le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. et aux posologies de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant . » « COSENTYX 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. »
ASMR (libellé)	« COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. »
Etudes demandées	« La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte <u>représentative</u> de patients traités en France afin de préciser : <ul style="list-style-type: none"> - le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des

	<p>prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis chronique sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> o le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond, o la stratégie thérapeutique, o la toxicité à long terme (notamment carcinologique, cardiovasculaire, cutanée, et risques infectieux), o l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique). <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La Commission souhaite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL, REMICADE, HUMIRA, STELARA, INFLECTA, REMSIMA, BENEPALI, FLIXABI et COSENTYX, selon une méthodologie et un protocole similaires ; - pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement. »
--	---

Date de l'avis (motif de la demande)	22/06/2016 Extension d'indication
Indication	« Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. »
SMR (libellé)	« Important dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. »
Place dans la stratégie thérapeutique	« La Commission de la transparence considère que la place du sécukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF, compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison directe du sécukinumab aux anti-TNF, permettant de préciser sa place par rapport à ces derniers en première ligne (patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF) ; - du bénéfice clinique démontré versus placebo en deuxième ligne (patients en échec d'un anti-TNF) avec toutefois un niveau de preuve non optimal, - du besoin thérapeutique identifié chez ces patients. »
ASMR (libellé)	« Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - du bénéfice clinique démontré versus placebo dans l'étude MEASURE 2 en termes de taux de répondeurs ASAS 20 (critère principal), de répondeurs ASAS 40, ASAS 5/6 et de qualité de vie (critères secondaires) à la fois chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez ceux en échec de ces traitements mais - du niveau de preuve non optimal des résultats issus des analyses en sous-groupes (faible effectif, pas d'ajustement statistique), la Commission de la transparence considère que les spécialités COSENTYX n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante par rapport aux anti-TNF. »
Etudes demandées	« La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude comparative versus adalimumab dès qu'ils seront disponibles. »

Date de l'avis (motif de la demande)	22/06/2016 Extension d'indication
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	« La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est modéré dans l'indication de l'AMM. »
Place dans la stratégie thérapeutique	« Comme pour l'ustékinumab (anti-IL 12 et 23, STELARA), la Commission de la transparence ne peut préciser la place du sécukinumab (anti-IL17A, Cosentyx) par rapport aux anti-TNFs 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. »
ASMR (libellé)	<p>« Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond), - de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et, - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, Cosentyx, seul ou en association au méthotrexate, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNFs (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>
Etudes demandées	« Sur la base du programme de développement fourni (cf. rubrique programme d'études), la Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude comparative <i>versus</i> adalimumab et de celle évaluant l'efficacité structurale des schémas posologiques validés par l'AMM dès qu'ils seront disponibles. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de COSENTYX (sécukinumab) repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III (PREVENT), toujours en cours, qui a comparé le sécukinumab au placebo chez 555 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non-radiographique active, avec des signes objectifs d'inflammation et présentant une réponse inadéquate aux AINS.

A noter qu'au moment de la réalisation de cette étude, plusieurs anti-TNF disposaient d'une AMM dans cette indication.

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Méthode de l'étude PREVENT

Référence	Etude PREVENT (CAIN457H2315) ⁹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02696031
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de sécukinumab par rapport au placebo, dans le traitement de la SpAax-nr active chez les patients naïfs de traitement par anti-TNF sur la réponse ASAS40 à 16 semaines (S16).
Type de l'étude	Étude de phase 3, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double-aveugle et en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab.
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 144 centres dans 24 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 19 patients).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 29 avril 2016 Date de la première extraction des données pour l'analyse principale : 17 décembre 2018 (semaine 24) Date de la dernière extraction des données : 1 juillet 2019 (semaine 52 : analyse principale pour les Etats-Unis) <i>Etude en cours</i>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients ≥ 18 ans- Diagnostic de SpAax selon les critères ASAS avec :<ul style="list-style-type: none">o rachialgie inflammatoire depuis au moins 6 mois,o début avant l'âge de 45 ans,o sacro-iliite à l'IRM avec ≥ 1 signe de spondyloarthrite ou HLA-B27 positif avec ≥ 2 signes de spondyloarthrite,- Signes objectifs d'inflammation lors de la sélection mis en évidence par :<ul style="list-style-type: none">o Inflammation de l'articulation sacro-iliaque à l'IRM et/ou CRP > 5 mg/l,- SpAax active, objectivée par un score BASDAI total > 4 (échelle de 0 à 10) à l'inclusion,- Rachialgie, objectivée par la question 2 du score BASDAI > 4 (échelle de 0 à 10) à l'inclusion,- Douleur dorsale totale ≥ 40 mm sur une EVA allant de 0 à 100 mm à l'inclusion,- Patients ayant reçu au moins 2 AINS différents à la dose maximale recommandée pendant au moins 4 semaines avant la randomisation, et ayant eu une réponse inadéquate ou une absence de réponse à ces traitements ou ayant arrêté ces traitements suite à une intolérance, une toxicité ou une contre-indication,- Les patients traités de façon régulière par AINS (incluant les inhibiteurs de COX-1 et COX-2) pour le traitement de leur SpAax devaient les recevoir à une dose stable depuis au moins 2 semaines avant la randomisation,- Les patients ayant reçu un anti-TNF (pas plus d'un) devaient avoir eu une réponse inadéquate au traitement, alors que celui-ci avait été pris à la dose autorisée depuis au moins 3 mois avant la randomisation, OU avoir eu une intolérance suite à au moins 1 administration d'anti-TNF,

⁹ Etude non publiée à la date du présent avis.

	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients ayant reçu un anti-TNF étaient autorisés à entrer dans l'étude après une période de <i>wash-out</i> appropriée avant la randomisation (4 semaines pour l'étanercept, 8 semaines pour l'infliximab, 10 semaines pour l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab). - Les patients recevant du méthotrexate (≤ 25 mg/semaine) ou de la sulfasalazine (≤ 3 g/jour) étaient autorisés à continuer ces traitements, et devaient les avoir pris pendant au moins 3 mois et être sous dose stable depuis au moins 4 semaines avant la randomisation, - Les patients recevant d'autres DMARD que le méthotrexate ou la sulfasalazine devaient arrêter ces traitements au moins 4 semaines avant la randomisation (au moins 8 semaines pour le leflunomide), - Les patients traités par corticoïde devaient recevoir une dose stable ≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant des preuves radiographiques de sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatérale ou de grade ≥ 3 unilatérale selon les critères de New York modifiés de la SA (lecture centralisée), - Patients ne pouvant pas passer ou refusant l'IRM, - Radiographie thoracique ou IRM montrant des signes d'une maladie infectieuse ou maligne, obtenue au cours des 3 mois précédant la sélection et évaluée par un médecin qualifié, - Traitement par des opioïdes forts (e.g. méthadone, hydromorphone, morphine), - Exposition antérieure au sécukinumab ou à un autre médicament ciblant l'IL-17 ou les récepteurs de l'IL-17, - Traitement ou dispositif médicaux expérimentaux au cours des 4 semaines précédant la randomisation ou d'une période de 5 demi-vies du traitement expérimental, la durée la plus longue étant retenue, - Hypersensibilité aux traitements du protocole ou à l'un des excipients ou aux traitements de classes chimiques similaires. - Traitement par injections intra-articulaire (e.g. corticostéroïdes) au cours des 4 semaines précédant la randomisation, - Corticothérapie intra-musculaire au cours des 2 semaines précédant la randomisation, - Traitement par un agent immunomodulateur biologique, à l'exception des anti-TNF, - Traitement antérieur par thérapies engendrant une déplétion cellulaire, incluant mais ne se limitant pas aux anti-CD20 ou traitements expérimentaux (e.g. CAMPATH, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD19) - Femme enceinte ou allaitante, - Femme en âge de procréer, excepté si elle utilise une méthode de contraception durant la période complète de l'étude, - Maladie inflammatoire active autre que la SpAax qui pourrait impacter l'évaluation du bénéfice du traitement par sécukinumab, incluant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou les uvéites,
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Phase principale (semaine 0 à 104)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Semaine 0 à 52</u> : Période de traitement en double aveugle, contrôlée versus placebo. A partir de la semaine 20, les patients (tous groupes confondus) ayant une réponse inadéquate sur ≥ 2 visites consécutives selon l'activité de la maladie évaluée par l'investigateur et le patient, pouvaient entrer dans un groupe d'échappement pour

	<p>recevoir le sécukinumab ou le traitement de référence selon les pratiques locales du centre.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>A partir de la semaine 52</u> (en cours) : période de traitement en ouvert par sécukinumab jusqu'à la semaine 100, pour tous les patients (les patients encore sous placebo à S52 ne recevront pas de dose de charge) <p><u>Phase d'extension optionnelle d'escalade de dose</u> (semaine 104 à 208) selon la réponse ASAS20 à la semaine 104</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients répondeurs : traitement en double aveugle (sécukinumab 150 ou 300 mg) - patients non répondeurs : traitement en ouvert (sécukinumab 300 mg)
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir le sécukinumab avec dose de charge, le sécukinumab sans dose de charge ou le placebo.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée selon les signes objectifs d'inflammation en 3 sous-groupes : CRP+/IRM+, CRP+/IRM- et CRP-/IRM+.</p> <p>Chacun des trois sous-groupes de stratification ci-dessous devaient regrouper au moins 15 % des patients.</p> <p>La proportion maximale de patients ayant précédemment reçu un anti-TNF ne devait pas dépasser environ 20 %.</p>
Traitements étudiés	<p><u>Période de traitement en double aveugle de la phase principale (semaine 0 à 52) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Sécukinumab avec dose de charge : Sécukinumab 150 mg, 1 injection sous-cutané (SC), aux semaines 0, 1, 2, 3 puis 1 injection toutes les 4 semaines (Q4W) à partir de la semaine 4. - Groupe Sécukinumab sans dose de charge (<i>Posologie non validée par l'AMM</i>) : Sécukinumab 150 mg, 1 injection SC Q4W à partir de la semaine 4 + Placebo en 1 injection SC, administré aux semaines 1, 2 et 3. - Groupe Placebo : Placebo, 1 injection SC, aux semaines 0, 1, 2, 3 puis 1 injection Q4W à partir de la semaine 4. <p><u>Groupe d'échappement</u> (à partir de la semaine 20) : Sécukinumab 150 mg SC Q4W ou traitement biologique de référence selon la pratique clinique locale.</p> <p><i>Les ajustements de dose n'étaient pas permis pendant l'étude. Les interruptions temporaires n'étaient également pas permises sauf si l'investigateur estimait qu'il y avait un risque significatif pour la sécurité du patient ou en cas d'administration en urgence d'un vaccin vivant au cours de l'étude, le traitement devait être interrompu pendant 12 semaines.</i></p>
Traitements concomitants	<p>Les anti-TNF pouvaient être reçus par les patients entrant dans le groupe d'échappement après le respect d'une période de <i>wash-out</i> de 12 semaines.</p> <p>Les AINS et les DMARD pouvaient être utilisés pour traiter les signes et symptômes de SpAax-nr sur jugement clinique de l'activité de la maladie par les investigateurs et les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation d'AINS était autorisée avec restriction dans les 24h précédant une visite pour évaluation de la maladie. - L'utilisation du méthotrexate (≤ 25 mg/semaine et à dose stable), de la sulfasalazine (≤ 3 g/j et à dose stable), des corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent et à dose stable) était autorisée pendant l'étude.
Critère de jugement principal	Proportion de patients <u>naïfs d'anti-TNF</u> ayant obtenu une réponse ASAS40¹⁰ à 16 semaines

¹⁰ **ASAS 40 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : La réponse ASAS40 est définie comme une amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 unités (en valeur absolue cotée de 0 à 10) sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation ≥ 20 % et ≥ 1 unité (sur 10) sur le domaine restant.

Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- activité de la maladie, évaluée par le patient sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active),
- douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),
- état fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible)),
- l'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10).

(0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale). (Sieper et al. 2009)

<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés comparant le groupe sécukinumab avec dose de charge (posologie validée par l'AMM) par rapport au placebo :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion de patients ayant une réponse ASAS40 à 16 semaines, 2. Proportion de patients ayant une réponse ASAS5/6¹¹ à 16 semaines, 3. Variation du score BASDAI¹² à 16 semaines par rapport à l'inclusion, 4. Proportion de patients ayant une réponse BASDAI50¹³ à 16 semaines, 5. Variation des taux de CRPhs à 16 semaines par rapport à l'inclusion, 6. Variation du score BASFI¹⁴ à 16 semaines par rapport à l'inclusion, 7. Variation de score d'œdème des sacro-iliaques évalué par IRM à 16 semaines par rapport à l'inclusion, 8. Proportion de patients ayant une réponse ASAS20¹⁵ à 16 semaines, 9. Variation du score SF-36 PCS¹⁶ à 16 semaines par rapport à l'inclusion, 10. Variation du score ASQoL¹⁷ à 16 semaines par rapport à l'inclusion, 11. Proportion de patients ayant une rémission partielle ASAS¹⁸ à 16 semaines, <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ensemble des résultats à la semaine 52 sur les critères de jugement principal et secondaires présentés ci-dessus, - Variation du score FACIT-F¹⁹ à 16 semaines par rapport à l'inclusion, - Variation du score SF-36 MCS¹⁶ à 16 semaines par rapport à l'inclusion.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Sur la base de l'hypothèse d'un taux attendu de patients répondeurs de 27,9 % dans le groupe placebo et de 47,1 % avec le sécukinumab (selon l'étude de Landewé et al. de 2014²⁰) un échantillon de 185 patients par groupe de traitement a été jugé nécessaire pour mettre en évidence, avec une puissance de 91 %, une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %.</p>

¹¹ **Réponse ASAS5/6 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : Amélioration de 20% dans 5 des 6 domaines suivants : les quatre domaines du critère ASAS (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité, inflammation), plus la mobilité (évaluée par le BASMI) et l'inflammation (évaluée par la mesure du taux de CRP). A la différence des scores ASAS20, 50 ou 70 basés uniquement sur le ressenti du patient, et donc strictement subjectifs, le score ASAS5/6 comporte deux critères objectifs (BASMI et CRP).

¹² **BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)** : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

¹³ **BASDAI50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)** : Amélioration de 50 % du score BASDAI par rapport à sa valeur initiale en visite d'inclusion.

¹⁴ **BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)** : Score d'auto-évaluation évaluant le handicap dans la vie quotidienne. Il comporte 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions. Le BASFI varie de 0 à 100. La variation minimale cliniquement pertinente est de 1 unité. (*Calin et al. 1994*)

¹⁵ **Réponse ASAS20 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : Amélioration de 20 % dans au moins 3 des 4 domaines du score ASAS avec amélioration ≥ 20 % en valeur absolue sans aggravation du 4^{ème} domaine.

¹⁶ **SF-36 (Short Form-36)** : Auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie, composé de 36 questions validées dans 8 domaines d'état de santé : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, la vie et relations avec les autres, la santé psychique et les limitations dues à l'état psychique. Ces 8 dimensions peuvent être regroupés en 2 principales composantes : la composante physique (*Physical Component Score, PCS*) et la composante mentale (*Mental Component Score, MCS*). Chacun de ces domaines est mesuré sur une échelle de 0 à 100. Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. Pour ces huit domaines une variation de 5 points est considérée comme significative pour la population étudiée. Pour les 8 domaines, une variation de 10 points est considérée comme cliniquement significative pour le patient. (*Ware et al. 2000*)

¹⁷ **ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)** : Auto-questionnaire de mesure de la qualité de vie des spondylarthrites basé sur 18 items dichotomiques (oui/non) liés à l'impact de la douleur sur son sommeil, son humeur, sa motivation, ses activités quotidiennes, son indépendance, ses relations et sa vie sociale. Chaque item est noté : oui (1) ou non (0). L'ASQoL est calculé par la somme des 18 items et varie de 0 (bonne qualité de vie) à 18 (très mauvaise qualité de vie) (*Doward et al. 2003*)

¹⁸ **Rémission partielle ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : défini par une valeur ≤ 2 sur chacun des 4 domaines principaux des critères ASAS.

¹⁹ **FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue)** : questionnaire de 13 items évaluant la qualité de vie chez les patients atteints de maladies chroniques et comprenant 4 domaines : physique, social, émotionnel, fonctionnel. Chaque réponse est cotée de 0 à 4. Le score varie de 0 à 52. Un score élevé représente une fatigue minimale.

²⁰ Landewe R. et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*; 2014 ; 73 : 39-47.

**Méthode
d'analyse des
résultats**

Dates d'analyses des données

L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires à la semaine 16) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 24^{ème} semaine de traitement (plan d'analyse A pour l'Europe ; date de cut-off du 17 décembre 2018).

Une seconde analyse (analyse du critère de jugement principal et des autres critères de jugements secondaires à la semaine 52) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 52^{ème} semaine de traitement (plan d'analyse B pour les Etats-Unis ; date de cut-off du 1 juillet 2019).

L'analyse finale de la phase principale est prévue quand tous les patients auront terminé les 104 semaines de traitement.

L'analyse finale de la phase d'extension est prévue quand le dernier patient aura terminé la période de traitement de 16 semaines et aura été suivi au moins 12 semaines après cette dernière dose.

Populations d'analyse

- L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population **ITT modifiée** définie comme les patients randomisés (selon le traitement attribué à la randomisation) à l'exception des patients avec un antécédent de traitement par anti-TNF.
- L'analyse des critères de jugement secondaires d'efficacité a été effectuée sur la **population Full Analysis Set (FAS)** définie comme l'ensemble des patients randomisés selon le traitement attribué à la randomisation.
- Les analyses de tolérance ont été menées sur la **population de tolérance** définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'au moins un des traitements de l'étude (selon le traitement effectivement reçu).
- **Population Full Analysis Set 2 (FAS2)** définie comme l'ensemble des patients randomisés (selon le traitement attribué à la randomisation) et qui étaient dans l'étude depuis au moins 379 jours à la date d'analyse de la semaine 52.

Méthode d'analyse des critères de jugement

Le critère de jugement principal (proportion de patients de la population FAS naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS40 à 16 semaines) a été analysé par régression logistique en fonction du traitement attribué, du facteur de stratification à la randomisation et en prenant le poids comme covariable. Le rapport entre les proportions moyennes de répondeurs dans les trois groupes de traitement a été estimé ainsi que les intervalles de confiance à 95 %.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de jugement principal, notamment avec modification de la méthode de gestion des données manquantes (« *modified rescue penalty* », imputation multiple, analyse tipping point).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable binaire (réponses ASAS40, ASAS20, ASAS5/6, BASDAI50 et rémission partielle ASAS) ont aussi été analysés par un modèle de régression logistique en fonction du traitement attribué, du facteur de stratification à la randomisation ainsi que des antécédents de traitement par anti-TNF en prenant le score à l'inclusion et le poids comme covariables. Le rapport entre les proportions moyennes de répondeurs dans les trois groupes de traitement a été estimé ainsi que les intervalles de confiance à 95 %.

A noter que les analyses principales sur les critères binaires (principal et secondaires) ont été menées selon une approche en imputation non répondeur (NRI).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés à variable continue (variations des scores BASDAI et BASFI ou du taux de CRP) ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) en fonction du traitement attribué, du facteur de stratification à la randomisation, des antécédents de traitement par anti-TNF et de la visite en prenant le score à l'inclusion et le poids comme covariables.

Gestion de la multiplicité

L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée avec un risque alpha de 0,05. Une analyse séquentielle hiérarchique a été réalisée concernant le critère principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés afin de contrôler le risque

alpha dû aux analyses multiples. Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,05 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était interrompue et les résultats sur les critères de jugements suivants ont été considérés comme exploratoires. A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires.

Amendements au protocole

- Amendement n°1 du 28 novembre 2016 :

Réévaluation de la puissance statistique de l'étude conduisant à une modification de l'ordre hiérarchique de test et à un ajustement de la population prise en compte pour l'analyse du critère de jugement principal (patients naïfs d'anti-TNF uniquement).
Modification de la proportion maximale de patients ayant précédemment reçu un anti-TNF de 30 à 20%.

- Amendement n°2 du 11 juillet 2018 :

Ajout d'une phase d'extension au protocole.

8.1.2 Résultats de l'étude PREVENT

Pour rappel, le schéma posologique du sécukinumab sans dose de charge n'a pas été validé par l'AMM. Les résultats d'efficacité inhérents à ce groupe de patients ne sont par conséquent pas présentés.

► Effectifs

Au total, sur les 1 583 patients sélectionnés, 555 patients (35,1 %) ont été randomisés dans les trois groupes de l'étude : 185 dans le groupe sécukinumab avec dose de charge, 184 dans le groupe sécukinumab sans dose de charge, 186 dans le groupe placebo, correspondant à la population FAS. Parmi ces 555 patients, 90,3 % étaient naïfs de traitement par anti-TNF et correspondaient à la population ITT modifiée pour l'analyse du critère de jugement principal.

A noter que 95,0% des patients randomisés (population FAS) ont complété les 24 premières semaines de l'étude, avec 175 patients dans le groupe sécukinumab avec dose de charge, 177 dans le groupe sécukinumab sans dose de charge et 175 dans le groupe placebo.

Enfin, parmi les patients de la population FAS, 122 patients (22 %) ont rapporté une déviation au protocole dont 56 (10,1 %) pour une prise de traitement concomitant interdit comme des opioïdes ou des AINS à une posologie non stabilisée.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 2).

Les patients étaient âgés en moyenne de $39,4 \pm 11,5$ ans, il s'agissait majoritairement de femmes (54,1 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 68,8 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis $2,6 \pm 4,3$ ans.

Les patients avaient un taux de CRP moyen de 11,2 mg/l et 56,9 % avaient une CRP supérieure à 5 mg/l (> limite normale). Au total 405 patients (73 %) avaient une sacro-illite à l'IRM à l'inclusion. Selon les facteurs de stratification à la randomisation, 29,9 % des patients étaient CRP+/IRM+, 27,7 % CRP+/IRM- et 42,3 % CRP-/IRM+. Le score BASDAI moyen était de 6,92, le score BASFI moyen de 6,02 et le score linéaire BASMI moyen de 2,82.

A l'inclusion, 55 patients (9,9 %) recevaient du méthotrexate (dose médiane de 15 mg par semaine), 82 (14,8 %) de la sulfasalazine (dose médiane de 2 g par jour) et 48 (8,6 %) des corticoïdes systémiques (dose médiane de 6,67 mg par jour). A noter que seuls 54 patients (9,7 %) avaient un antécédent de traitement par un anti-TNF (21 dans le groupe sécukinumab avec dose de charge, 18 dans le groupe sécukinumab sans dose de charge et 15 dans le groupe placebo).

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

	Sécukinumab 150 mg avec dose de charge (N = 185)	Sécukinumab 150 mg sans dose de charge (N = 184)	Placebo (N = 186)	Total (N = 555)
Age, ans				
Moyenne (ET)	39,1 (11,5)	39,8 (11,7)	39,3 (11,5)	39,4 (11,5)
< 65 ans, n (%)	183 (98,9)	180 (97,8)	183 (98,4)	546 (98,4)
Sexe, n (%)				
Masculin	80 (43,2)	84 (45,7)	91 (48,9)	255 (45,9)
Type, n (%)				
Caucasien	176 (95,1)	165 (89,7)	167 (89,8)	508 (91,5)
Asiatique	4 (2,2)	8 (4,3)	11 (5,9)	23 (4,1)
Africain ou Afro-Américain	0	2 (1,1)	1 (0,5)	3 (0,5)
Autre	5 (2,7)	9 (4,9)	7 (3,8)	21 (3,8)
IMC, kg/m²				
Moyenne (ET)	27,1 (5,5)	27,2 (5,8)	26,9 (5,6)	27,1 (5,6)
Fumeurs à l'inclusion, n (%)				
Oui	45 (24,3)	40 (21,7)	47 (25,3)	132 (23,8)
Statut HLA-B27, n (%)				
Positif	136 (73,5)	117 (63,6)	129 (69,4)	382 (68,8)
Durée de la rachialgie, ans				
Moyenne (ET)	8,7 (9,3)	8,6 (8,6)	8,4 (8,3)	8,6 (8,7)
Ancienneté du diagnostic, ans				
Moyenne (ET)	2,7 (4,6)	2,1 (3,0)	3,0 (5,0)	2,6 (4,3)
Score BASDAI à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	7,08 (1,33)	6,93 (1,45)	6,76 (1,24)	6,92 (1,35)
Score ASDAS-CRP à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	3,70 (0,87)	3,59 (0,77)	3,49 (0,81)	ND
Douleur rachidienne totale, points sur une échelle de 0 à 100 mm				
Moyenne (ET)	73,3 (13,0)	72,0 (14,5)	70,9 (12,5)	72,1 (13,4)
Activité globale de la maladie mesurée par le patient, points sur une échelle de 0 à 100 mm				
Moyenne (ET)	72,6 (15,3)	71,0 (15,2)	68,8 (14,3)	70,8 (15,0)
Score BASFI à l'inclusion, points				
Moyenne (ET)	6,24 (2,04)	5,92 (2,03)	5,89 (1,90)	6,02 (1,99)
CRPhs, mg/l et n				
Moyenne (ET)	13,2 (27,2)	9,7 (15,8)	10,8 (21,3)	11,2 (22,0)
> 5 mg/l (%)	104 (56,2)	107 (58,2)	105 (56,5)	316 (56,9)
Inflammation sacro-iliaque à l'IRM (antécédents ou en cours), n (% patients)				
Positive	132 (71,4)	134 (72,8)	139 (74,7)	405 (73,0)
Signes objectifs d'inflammation, n (% patients)				
CRP+/IRM+	54 (29,2)	57 (31,0)	55 (29,6)	166 (29,9)
CRP+/IRM-	52 (28,1)	51 (27,7)	51 (27,4)	154 (27,7)
CRP-/IRM+	79 (42,7)	76 (41,3)	80 (43,0)	235 (42,3)
Naïf de traitement par anti-TNF, n (% patients)				
Oui	164 (88,6)	166 (90,2)	171 (91,9)	501 (90,3)
Utilisation de méthotrexate à l'inclusion, n (% patients)				
Oui	17 (9,2)	15 (8,2)	23 (12,4)	55 (9,9)
Utilisation de sulfasalazine à l'inclusion, n (% patients)				
Oui	29 (15,7)	24 (13,0)	29 (15,6)	82 (14,8)
Utilisation de corticoïdes systémiques à l'inclusion, n (% patients)				
Oui	14 (7,6)	17 (9,2)	17 (9,1)	48 (8,6)

► Critères de jugement principal : proportion de patients naïfs d'anti-TNF et répondeurs ASAS40 à la semaine 16

La proportion de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS40 à la semaine 16 a été supérieure dans le groupe sécukinumab avec dose de charge (41,5 %) par rapport au groupe placebo (29,2 %). La différence de 12,3 % était statistiquement significative au seuil alpha de 5 % (OR = 1,72 ; IC_{95%} [1,09 ; 2,70] ; p = 0,0197 : degré de significativité prédéfini = 0,05).

Tableau 3. Résultats sur le critère de jugement principal (étude PREVENT ; population FAS naïve d'anti-TNF, NRI ; date d'analyse : 17 décembre 2018)

Critère de jugement principal	Sécukinumab dose de charge N=164	Placebo N=171
Réponse ASAS40 à S16 ; n (%) OR [IC _{95%}] ; p	68 (41,5) 1,72 [1,09 ; 2,70] ; 0,0197	50 (29,2)

NRI : non-responders imputation

A titre informatif, une analyse exploratoire a suggéré que la proportion de patients répondeurs ASAS40 à la semaine 16 parmi les patients ayant préalablement reçu des anti-TNF (9,7 % ; n = 54) a été de 28,6 % dans le groupe sécukinumab avec dose de charge et de 13,3 % avec le placebo.

➤ Analyse en sous-groupe

Une analyse exploratoire en sous-groupes a été réalisée selon les facteurs de stratification à la randomisation (signes objectifs d'inflammation).

Les résultats de ces analyses ont suggéré la supériorité du sécukinumab avec dose de charge par rapport au placebo sur la proportion de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS40 à 16 semaines uniquement dans le sous-groupe de patients CRP+/IRM+ (53,1 % vs 22,0 %). Les proportions de patients répondeurs étaient de 35,6 % vs 33,3 % dans le sous-groupe de patients CRP+/IRM- et de 37,1 % vs 31,6 % chez les patients CRP-/IRM+.

➤ Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le critère de jugement principal, notamment avec modification de la méthode de gestion des données manquantes (« *modified rescue penalty* », imputation multiple, analyse tipping point). Les résultats ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la semaine 16, la supériorité du groupe sécukinumab avec dose de charge par rapport au groupe placebo était statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugements secondaires hiérarchisés. Ceux-ci sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole.

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (étude PREVENT ; population FAS ; date d'analyse : 17 décembre 2018)

Critères de jugement secondaires	Sécukinumab dose de charge N=185	Placebo N=186
1. Réponse ASAS40 à 16 semaines (NRI)		
n (%) OR [IC _{95%}] ; p	74 (40,0) 1,77 [1,14 ; 2,74] ; 0,0108	52 (28,0)
2. Réponse ASAS5/6 à 16 semaines (NRI)		
n (%) OR [IC _{95%}] ; p	74 (40,0) 2,26 [1,43 ; 3,58] ; 0,0005	44 (23,7)
3. Variation du score BASDAI à 16 semaines (MMRM)		
LSM (ES) Patients évaluable, n $\Delta_{\text{sécukinumab} - \text{placebo}}$ [IC _{95%}] ; p	-2,35 (0,20) 181 -0,89 [-1,39 ; -0,38] ; 0,0006	-1,46 (0,21) 177
4. Réponse BASDAI 50 à 16 semaines (NRI)		

Critères de jugement secondaires	Sécukinumab dose de charge N=185	Placebo N=186
n (%) OR [IC _{95%}] ; p	69 (37,3) 2,53 [1,58 ; 4,07] ; 0,0001	39 (21,0)
5. Rapport des taux de CRPhs à 16 semaines/à l'inclusion (MMRM)		
ExpLSM (ES) Patients évaluables, n Effet relatif du traitement [IC _{95%}] ; p	0,64 (1,08) 180 0,7 [0,58 ; 0,84] ; 0,0002	0,91 (1,08) 175
6. Variation du score BASFI à 16 semaines (MMRM)		
LSM (ES) Patients évaluables, n Δ sécukinumab - placebo [IC _{95%}] ; p	-1,75 (0,20) 181 -0,75 [-1,26 ; -0,24] ; 0,0041	-1,01 (0,21) 177
7. Variation du score d'œdème des sacro-iliaques évalué par IRM à 16 semaines (ANCOVA)		
Moyenne (ES) Patients évaluables, n Δ sécukinumab - placebo (ES) ; p	-1,68 (0,24) 180 -1,24 (0,20) ; < 0,0001	-0,39 (0,15) 174
8. Réponse ASAS20 à 16 semaines (NRI)		
n (%) OR [IC _{95%}] ; p	105 (56,8) 1,60 [1,06 ; 2,43] ; 0,0260	85 (45,7)
11. Rémission partielle ASAS à 16 semaines (NRI)		
n (%) OR [IC _{95%}] ; p	40 (21,6) 3,80 [1,95 ; 7,39] ; < 0,0001	13 (7,0)

NRI : Imputation Non Répondeur ; MMRM : Modèle Mixte en Mesures Répétées ; ANCOVA : modèle d'ANalyse de CoVariance ; OR : Odd-Ratio ; LSM : Moyenne des moindres carrés ; ExpLSM : transformé exponentiel de la moyenne des moindres carrés ; ES : Erreur Standard ; Δ : différence intergroupe.

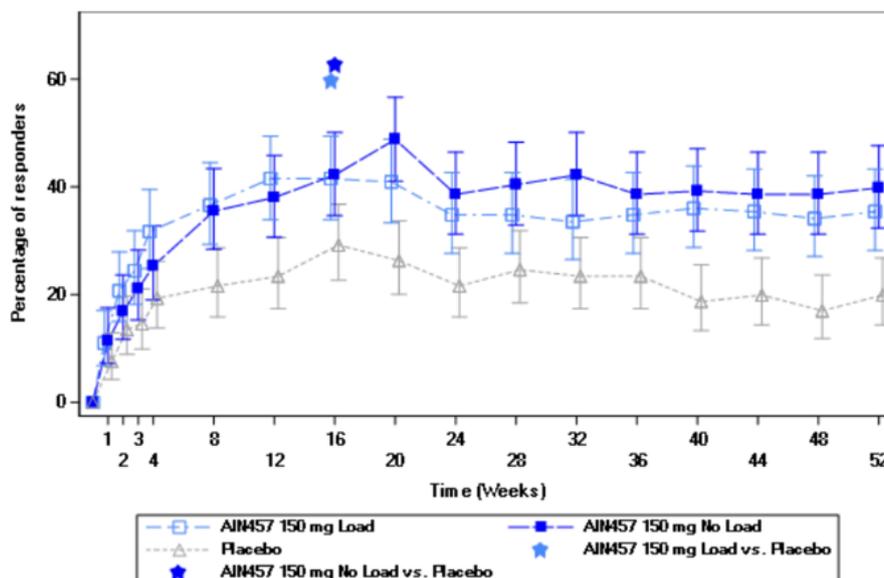
Autres résultats

➤ Résultats d'efficacité à la semaine 52

Au total 156 patients (84,3 %) ont complété les 52 premières semaines d'étude dans le groupe sécukinumab avec dose charge ainsi que 160 (86 %) dans le groupe placebo. Les analyses exploratoires à 52 semaines ont suggéré un maintien de la supériorité du groupe sécukinumab avec dose de charge (35,4 %), par rapport au groupe placebo (19,9 %) sur le taux de réponse ASAS40 chez les patients naïfs d'anti-TNF de la population FAS.

La figure ci-dessous présente l'évolution du pourcentage de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS40 de la randomisation à la semaine 52.

Figure 1. Evolution du pourcentage de patients répondeurs ASAS40 (étude PREVENT ; population FAS naïve d'anti-TNF, NRI ; date d'analyse : 1 juillet 2019)



➤ Groupe d'échappement

A la fin des 52 premières semaines de l'étude, 94 patients (50,8 %) du groupe sécukinumab avec dose de charge et 119 patients (64 %) du groupe placebo étaient passés dans le groupe d'échappement car ayant une réponse inadéquate sur ≥ 2 visites consécutives selon l'activité de la maladie évaluée par l'investigateur et le patient, Ces patients ont reçu le sécukinumab en ouvert (n = 297) ou un traitement biologique de référence selon les pratiques locales du centre (n = 3).

➤ Traitements concomitants

A titre descriptif, seulement 3 patients du groupe sécukinumab avec dose de charge, 1 patient du groupe sécukinumab sans dose de charge et 5 patients du groupe placebo n'ont pas reçu de traitements concomitants au cours de l'étude. Les médicaments concomitants reçus durant l'ensemble de l'étude étaient similaires à ceux durant les 20 premières semaines et étaient comparables en fréquence et en nature entre les groupes

Les traitements les plus utilisés durant ces 20 premières semaines respectivement dans le groupe sécukinumab avec dose de charge versus le groupe placebo étaient : l'oméprazole (23,2 % vs 15,6 %), le paracétamol (16,8 % vs 14,5 %), la sulfasalazine (16,2 % vs 15,6 %), le naproxène (13,5 % vs 7,5 %), l'étoricoxib (12,4 % vs 14,5 %), l'ibuprofène (12,4 % vs 9,7 %), le méloxicam (11,9 % vs 14,0 %), le diclofénac (11,4 % vs 14,5 %), le célécoxib (9,7 % vs 14 %), le méthotrexate (9,2 % vs 11,3 %) et l'indométacine (5,9 % vs 4,8 %).

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par COSENTYX (sécukinumab) a été évaluée dans l'étude PREVENT parmi les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés (score SF-36 PCS¹⁶ et score ASQoL¹⁷) et non hiérarchisés (SF36-MCS et FACIT-F). Ces derniers ne seront pas décrits en raison de leur caractère exploratoire.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés de qualité de vie**

A la semaine 16 :

- l'augmentation du score SF-36 PCS par rapport à l'inclusion était statistiquement significative pour le groupe sécukinumab avec dose de charge par rapport au groupe placebo sur la population FAS. (5,71 points vs 2,93 points ; $\Delta = +2,77$, IC_{95%} [1,20 ; 4,34] ; p = 0,0006)
- la réduction du score ASQoL par rapport à l'inclusion était statistiquement significative en faveur du groupe sécukinumab avec dose de charge par rapport au groupe placebo sur la population FAS (-3,45 points vs -1,84 points ; $\Delta = -1,61$, IC_{95%} [-2,54 ; -0,67] ; p = 0,0008).

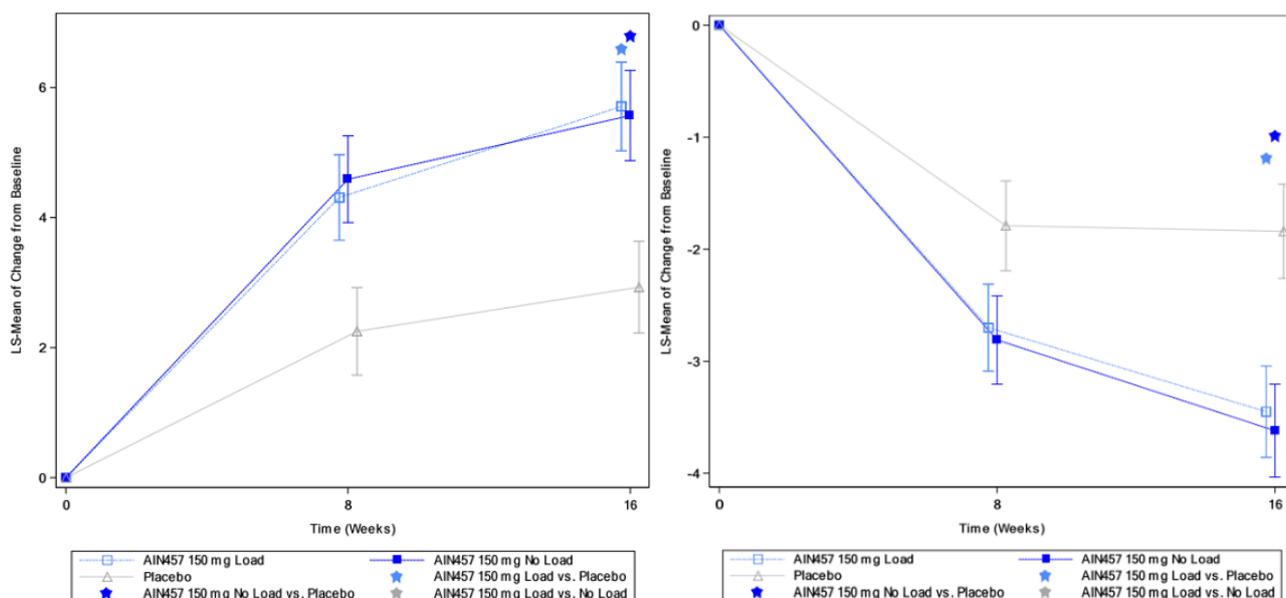
Tableau 5. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (étude PREVENT ; population FAS, MMRM ; date d'analyse : 17 décembre 2018)

	Sécukinumab dose de charge N=185	Placebo N=186
9. Variation du score SF36 PCS à 16 semaines		
LSM (ES)	5,71 (0,68)	2,93 (0,71)
Patients évaluable ; n	182	178
Δ sécukinumab – placebo [IC _{95%}] ; p	+2,77 [1,20 ; 4,34] ; 0,0006	
10. Variation du score ASQoL à 16 semaines		
LSM (ES)	-3,45 (0,41)	-1,84 (0,42)
Patients évaluable ; n	181	177
Δ sécukinumab – placebo [IC _{95%}] ; p	-1,61 [-2,54 ; -0,67] ; 0,0008	

MMRM : Modèle Mixte en Mesures Répétées ; LSM = Moyenne des moindres carrés ; ES = Erreur Standard ; Δ : différence moyenne intergroupe.

La figure ci-dessous présente l'évolution du score SF36-PCS (gauche) et ASQoL (droite) sur les 16 premières semaines de traitement en double aveugle.

Figure 2. Evolution des scores SF-36 PCS et ASQoL (étude PREVENT ; population FAS, MMRM ; date d'analyse : 17 décembre 2018)



08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude PREVENT

Les résultats de tolérance de l'étude PREVENT sont disponibles pour les 20 premières semaines de l'étude (période pendant laquelle les patients sont restés dans le groupe de traitement dans lequel ils ont été initialement randomisés) ainsi que sur l'ensemble de la période de traitement selon les données analysées au 1^{er} juillet 2019.

A noter que les données de tolérance des patients ayant reçu le sécukinumab sont présentées de façon combinée (avec ou sans dose de charge). De plus, au-delà de la semaine 20 le groupe sécukinumab comprenait également tous les patients initialement randomisés sous placebo et passés sous sécukinumab que ce soit dans le groupe échappement ou à la fin des 52 semaines. L'exposition au placebo après la semaine 20 était donc plus faible comparativement au sécukinumab ce qui limite la comparaison entre les groupes après cette date.

► Population de tolérance

La population de tolérance était composée de l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement selon le traitement réellement reçu.

► Exposition au traitement

L'exposition au cours de la période de traitement au 1^{er} juillet 2019 était de 757,9 patients-années pour le sécukinumab et de 109,3 patients-années pour le placebo. L'exposition moyenne était de 509,8 jours dans le groupe sécukinumab (y compris les patients randomisés dans le groupe placebo et étant passé sous sécukinumab en cours d'étude) et de 214,6 jours dans le groupe placebo. En effet, compte tenu de la possibilité de passer dans le groupe d'échappement à partir de la semaine 20 en cas de réponse insuffisante, le pourcentage de patients ayant une exposition au placebo est passée de 84,9 % à 20 semaines, à 42,5 % à la semaine 24 et à 15,6 % à la semaine 52 semaines.

► Événements indésirables (EI)

Les événements indésirables les plus fréquents survenus pendant les 20 premières semaines d'étude et pendant toute la période de traitement au 1^{er} juillet 2019 sont présentés dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous.

Tableau 6. Événements indésirables les plus fréquents sur les 20 premières semaines de traitement (étude PREVENT ; population de tolérance ; date d'analyse : 17 décembre 2018)

	Sécukinumab N=369	Placebo N=186
Proportions de patients ayant eu, n (%)		
Au moins 1 EI	225 (61,0)	100 (53,8)
Les plus fréquents (> 2,5% des patients d'un groupe) :		
<i>Rhinopharyngite</i>	46 (12,5)	23 (12,4)
<i>Diarrhée</i>	23 (6,2)	7 (3,8)
<i>Céphalée</i>	23 (6,2)	7 (3,8)
<i>Infection respiratoire haute</i>	22 (6,0)	7 (3,8)
<i>Douleur oropharyngée</i>	13 (3,5)	2 (1,1)
<i>Rachialgie</i>	12 (3,3)	2 (1,1)
<i>Nausées</i>	13 (3,3)	6 (3,2)
<i>Infection urinaire</i>	10 (2,7)	3 (1,6)
<i>Arthralgie</i>	7 (1,9)	9 (4,8)
<i>Grippe</i>	6 (1,6)	6 (3,2)

Tableau 7. Événements indésirables les plus fréquents pendant toute la période de traitement (étude PREVENT ; population de tolérance ; date d'analyse : 1 juillet 2019)

	Sécukinumab N=543	Placebo N=186
Proportions de patients ayant eu, n (%)		
Au moins 1 EI	431 (79,4)	121 (65,1)
Les plus fréquents (> 4 % des patients d'un groupe) :		
<i>Rhinopharyngite</i>	122 (22,5)	32 (17,2)
<i>Infection respiratoire haute</i>	59 (10,9)	13 (7,0)
<i>Diarrhée</i>	50 (9,2)	10 (5,4)
<i>Céphalée</i>	46 (8,5)	9 (4,8)
<i>Rachialgie</i>	35 (6,4)	4 (2,2)
<i>Arthralgie</i>	34 (6,3)	11 (5,9)
<i>Infection urinaire</i>	32 (5,9)	4 (2,2)
<i>Sinusite</i>	27 (5,0)	3 (1,6)
<i>Pharyngite</i>	25 (4,6)	1 (0,5)
<i>Hypertension</i>	24 (4,4)	3 (1,6)
<i>Amygdalite</i>	23 (4,2)	2 (1,1)
<i>Gastro-entérite</i>	22 (4,1)	3 (1,6)
<i>Douleur oropharyngée</i>	22 (4,1)	2 (1,1)

Durant la période des 20 premières semaines de traitement en double aveugle, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 61,0 % dans le groupe sécukinumab (225 / 369) et de 53,8 % dans le groupe placebo (100 / 186). A titre informatif, sur cette période le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI lié au traitement par l'investigateur a été de 23,8 % dans les groupes sécukinumab (88 / 369) et de 14 % dans le groupe placebo (26 / 186).

Parmi les EI qui ont été rapportés au cours des 20 premières semaines, les infections (dont infections respiratoire haute et infection urinaire) étaient les plus fréquentes : 12,7 % avec le sécukinumab vs 7 % avec le placebo.

Sur l'ensemble de la période de traitement au 1^{er} juillet 2019, les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI ou un EI lié au traitement par l'investigateur était de 79,4 % et 33,1 % sous sécukinumab tandis qu'ils étaient de 65,1 % et 18,3 % sous placebo.

► **Événements indésirables graves (EIG)**

Le nombre de patients ayant eu au moins un EIG pendant les 20 premières semaines de traitement en double aveugle a été de 7 (1,9 %) dans les groupes sécukinumab et de 4 (2,2 %) dans le groupe placebo. Aucun EIG n'a été rapporté chez plus d'un patient.

A titre informatif, le nombre de patients avec au moins un EIG considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été de 2 dans les groupes sécukinumab (un cas d'eczéma microbien dans le groupe sécukinumab avec dose de charge et un cas de diarrhée dans le groupe sécukinumab sans dose de charge) et aucun patient n'a eu un EIG considéré comme lié au traitement dans le groupe placebo.

► **Arrêts et interruptions de traitements**

Durant la période des 20 premières semaines de traitement en double aveugle, le nombre de patients ayant eu un EI ayant entraîné un arrêt (définitif ou temporaire) de traitement a été de 4 patients (1,1 %) dans les groupes sécukinumab et de 3 patients (1,6 %) dans le groupe placebo.

► **Décès**

Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude dans aucun des deux groupes.

► **Événements d'intérêt particulier**

➤ Infections et infestations

Des infections ont été rapportées chez 132 (35,8 %) des patients du groupe sécukinumab et 62 (33,3 %) des patients du groupe placebo pendant les 20 premières semaines en double aveugle.

Sur cette période, il a été noté principalement des rhinopharyngites (12,5 % vs 12,4%), des infections respiratoires hautes (6 % vs 3,8 %), des infections urinaires (2,7 % vs 1,6 %) respectivement chez les patients des groupes sécukinumab et du groupe placebo. Ces événements étaient de faible intensité dans la majorité des cas.

Sur l'ensemble de la période de traitement, il a été noté 9 EI graves de type infections dans les groupes sécukinumab et un seul dans le groupe placebo.

➤ Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 17 (4,6 %) des patients des groupes sécukinumab et 6 (3,2 %) des patients du groupe placebo pendant les 20 premières semaines en double aveugle.

► **Immunogénicité**

Sur l'ensemble de la période de traitement, 8 patients ont rapporté des anticorps anti-sécukinumab. Au total, 7 patients avaient des anticorps anti-sécukinumab à l'inclusion, dont 1 seul a maintenu ces anticorps pendant le traitement. Parmi les patients n'ayant pas d'anticorps à l'inclusion, un seul a développé des anticorps anti-sécukinumab qui sont apparus à la semaine 52.

Deux patients ont signalé des EI pouvant être liés à l'immunogénicité selon l'investigateur (une dermatite de contact et une rhinite allergique).

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

COSENTYX (sécukinumab) fait l'objet d'un PGR (version 5.1 du 6 janvier 2020) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	- infections et infestations - neutropénie - hypersensibilité
Risques importants potentiels	- tumeurs malignes et non spécifiées - événements cardiovasculaires majeurs - pathologies inflammatoires intestinales - réactivation de l'hépatite B - comportements et idées suicidaire - interactions avec les vaccins vivants
Informations manquantes	- exposition fœtal in utero - sécurité à long terme - efficacité à long terme - utilisation en pédiatrie - utilisation chez les patients en insuffisance hépatique sévère - utilisation chez les patients en insuffisance rénale sévère - utilisation chez les patients avec cardiopathie sévère ou hypertension non contrôlée

8.3.3 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas).

Liste tabulée des effets indésirables

[...]

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques¹ et au cours de la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Herpès buccal
		Pied d'athlète (<i>Tinea pedis</i>)
	Peu fréquent	Candidose buccale
Otite externe		
	Fréquence indéterminée	Infection des voies respiratoires basses
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses oesophagiennes)
Affections du système immunitaire	Rare	Neutropénie
Affections oculaires	Rare	Réactions anaphylactiques
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Conjonctivite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Rhinorrhée
	Peu fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
	Peu fréquent	Urticaire
	Rare	Dermatite exfoliative ²

¹ Études cliniques (phase III) contrôlées *versus* placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP, SA et SpAax-nr exposés à 300 mg, 150 mg, 75 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP, SA et SpAax-nr).

² Des cas ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Au cours de la phase comparative *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis en plaques (au total, 1 382 patients traités par sécukinumab et 694 patients traités par le placebo pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 28,7 % parmi les patients traités par sécukinumab contre 18,9 % parmi les patients traités par placebo. La majorité de ces infections étaient des infections non graves des voies respiratoires hautes d'intensité légère à modérée, telle que la rhinopharyngite, qui n'a pas nécessité d'interruption du traitement. Une augmentation des cas de candidose cutanée ou muqueuse a été constatée, en accord avec le mécanisme d'action, mais ces cas étaient d'intensité légère ou modérée, non graves, répondant au traitement habituel et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 0,14 % parmi les patients traités par sécukinumab et de 0,3 % parmi les patients traités par placebo (voir rubrique 4.4).

Sur l'ensemble de la période de traitement (au total, 3 430 patients traités par sécukinumab pendant une période allant jusqu'à 52 semaines pour la majorité des patients), la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 47,5 % parmi les patients traités par sécukinumab (0,9 par patient-année de suivi). La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 1,2 % chez les patients traités par sécukinumab (0,015 par patient-année de suivi).

Les taux d'infection observés dans les études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) étaient similaires à ceux observés dans les études portant sur le psoriasis.

Neutropénie

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

La fréquence des neutropénies dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) est similaire à celle rapportée dans le psoriasis.

De rares cas de neutropénie $< 0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grade 4) ont été signalés.

Réactions d'hypersensibilité

Lors des études cliniques, des cas d'urticaire et de rares cas de réaction anaphylactique au sécukinumab ont été observés (voir également rubrique 4.4).

Immunogénicité

Dans les études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique), moins de 1 % des patients traités par sécukinumab a développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. Environ la moitié des anticorps dirigés contre le médicament, apparus au cours du traitement étaient neutralisants, mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques.

[...] ».

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité COSENTYX (sécukinumab) dans son extension d'indication dans le traitement de la **spondyloarthrite axiale non radiographique** active avec des signes objectifs d'inflammation chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), repose principalement sur les résultats de l'étude pivot PREVENT, une étude de phase III, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle.

Dans cette étude 555 patients ayant une maladie active avec des signes objectifs d'inflammation et une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS ont été randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir par voie SC le sécukinumab 150 mg avec dose de charge (n = 185), le sécukinumab 150 mg sans dose de charge (n = 184) ou le placebo (n = 186). A noter que seul le schéma posologique avec dose de charge a été validé par l'AMM. Les résultats d'efficacité relatifs à la posologie sans dose de charge n'ont par conséquent pas été pris en compte dans le présent avis.

Les patients étaient âgés en moyenne de 39,4 ans (\pm 11,5 ans), il s'agissait majoritairement de femmes (54,1 %), porteurs de l'antigène HLA-B27 pour 68,8 % d'entre eux et avec une maladie diagnostiquée depuis 2,6 ans en moyenne (\pm 4,3 ans). Une proportion de 56,9 % avaient une CRP > 5 mg/L et 73 % une sacro-ilite à l'IRM. Selon la stratification à la randomisation, 29,9 % des patients étaient CRP+/IRM+, 27,7 % CRP+/IRM- et 42,3 % CRP-/IRM+. 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. **La majorité des patients étaient naïfs d'anti-TNF (90,3 %).**

► Efficacité

La proportion de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS 40 à la semaine 16 (critère de jugement principal) a été de 41,5 % dans le groupe sécukinumab dose de charge et de 29,2 % dans le groupe placebo, soit une différence de 12,3 % statistiquement significative au risque d'erreur alpha 0,05, p = 0,0197.

Les résultats des analyses exploratoires en sous-groupes sur le facteur de stratification à la randomisation ont suggéré une supériorité du sécukinumab avec dose de charge par rapport au placebo sur la proportion de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS40 à 16 semaines uniquement chez les patients CRP+/IRM+.

La supériorité du sécukinumab 150 mg avec dose de charge par rapport au placebo a aussi été démontrée de manière statistiquement significative sur les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés. Ceux-ci comprenaient :

- les proportions de patients répondeurs ASAS40, ASAS5/6, BASDAI 50 à la semaine 16,
- les variations des scores BASDAI, BASFI, d'œdème des sacro-iliaques évalué par IRM et du taux de CRP à la semaine 16 par rapport à l'inclusion,
- la proportion de patients ayant une rémission partielle ASAS à 16 semaines.

La qualité de vie faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés. La supériorité du sécukinumab par rapport au placebo a été démontrée sur les scores SF36-PCS et ASQoL sans toutefois d'hypothèses et d'objectifs prédéfinis au protocole sur les différences minimales cliniquement pertinentes attendues.

► Tolérance

Les données de tolérance ont rapporté des pourcentages d'événements indésirables (EI) (61,0 % vs 53,8 %), d'EI jugés liés au traitement (23,8 % vs 14,0 %), d'EIG (1,9 % vs 2,2 %), et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (1,1 % vs 1,6 %) similaires entre les groupes sécukinumab et placebo dans l'étude PREVENT pendant les 20 premières semaines de traitement.

Les pourcentages d'EI (79,4 % vs 65,1 %), d'EIG (7,2 % vs 4,3 %), et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (4,4 % vs 1,6 %) semblaient plus importants dans les groupes sécukinumab par rapport

au placebo sur l'ensemble de la période de traitement de l'étude PREVENT évaluée au 1^{er} juillet 2019.

Parmi les EI les plus fréquents chez les patients traités par sécukinumab, il est principalement noté, des infections (rhinopharyngite, infection respiratoire haute, infection urinaire), une altération de l'état général (nausées, céphalées) ainsi que des diarrhées.

Parmi les EIG et les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement dans les études, aucun n'est apparu plus d'une fois au cours de l'étude.

Enfin, aucun patient n'a eu un EI ayant entraîné le décès et un seul patient a développé des anticorps anti-sécukinumab sans preuve d'un impact clinique de ces derniers.

Le profil de tolérance du sécukinumab dans la spondyloarthrite axiale non radiographique est concordant avec celui observé dans la spondylarthrite ankylosante sans nouveau signal de tolérance. Les données à long terme sont toutefois limitées.

► Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle menée chez 555 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS, avec une quantité d'effet jugée modeste,
- de la démonstration de cette supériorité par rapport au placebo, en termes de proportion de patients naïfs d'anti-TNF répondeurs ASAS40 à 16 semaines (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, évaluant l'activité de la maladie et les aspects cliniques et fonctionnels,
- de l'impact démontré du sécukinumab par rapport au placebo en termes de qualité de vie malgré le choix de l'unique composante physique du score SF36 et l'absence d'objectifs prédéfini au protocole concernant les différences minimales cliniquement pertinentes,
- des limites méthodologiques de cette étude limitant la robustesse des résultats :
 - Le choix du placebo comme comparateur et l'absence de données comparatives par rapport aux anti-TNF, alors qu'une comparaison était réalisable,
 - Le faible nombre de patients ayant préalablement reçu des anti-TNF (< 10 %) et l'absence d'analyse robuste spécifique dans ce sous-groupe, ce qui ne permet pas d'apprécier de manière robuste l'efficacité du sécukinumab dans cette population et limite l'extrapolation des résultats à la pratique clinique,
 - Le caractère exploratoire des résultats d'efficacité à 52 semaines et donc des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement après 16 semaines,
 - Le caractère exploratoire de certains critères de jugement secondaires (notamment ASDAS et BASMI) actuellement validés et recommandés pour l'évaluation de l'effet du traitement²¹ en raison de l'absence de contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des tests,
- des incertitudes sur la durée optimale du traitement en raison du recul limité en termes d'efficacité et de tolérance,
- des données de tolérance marquées principalement par des infections et une altération de l'état général

l'impact supplémentaire de COSENTYX (sécukinumab) sur la morbidité et sur la qualité de vie des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique ayant répondu de manière inadéquate aux AINS n'est à ce jour pas démontré. Néanmoins, la Commission considère que COSENTYX (sécukinumab) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF.

²¹ EMA - Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis ; EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, Corr 1* ; 12 october 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Spondyloarthrite axiale (Spondyloarthrite axiale non radiographique et spondylarthrite ankylosante)		
CAIN457P12301	Etude de Phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, contrôlée versus Placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 16 semaines versus Placebo et la sécurité et la tolérance jusqu'à 52 semaines du sécukinumab en intraveineuse (IV), chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante ou une spondyloarthrite axiale non radiographique active malgré un traitement par AINS, DMARD et/ou anti-TNF.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Août 2021 Fin de l'étude : Septembre 2022
CAIN457HDE01 AScalate	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité d'une stratégie traitement à la cible avec le sécukinumab en tant que 1er biologique versus le standard de prise en charge jusqu'à 36 semaines chez des patients ayant une Spondyloarthrite axiale active.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Décembre 2021 Fin de l'étude : Juin 2022
Spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite axiale non radiographique et spondylarthrite ankylosante) et périphérique (rhumatisme psoriasique)		
CAIN457F3301 ACHILLES	Etude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant pour objectif de démontrer l'efficacité du sécukinumab dans le traitement de l'enthésite du tendon d'Achilles jusqu'à 1 an chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique ou une spondyloarthrite axiale.	Fin de l'étude : Décembre 2019
CAIN457FFR02 FORSYA	Etude française observationnelle rétrospective évaluant si les signes objectifs d'inflammation sont associés à la rétention sous traitement par sécukinumab à 1 an chez des patients traités pour une spondyloarthrite (spondyloarthrite axiale non radiographique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique).	Fin de l'étude : Mai 2022

Informations communiquées par le laboratoire

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Psoriasis		
CAIN457A2310	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et traitement actif (étanercept) ayant pour objectif de démontrer l'efficacité du sécukinumab après 12 semaines de traitement et d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité au long cours chez des patients âgés de 6 à <18 ans avec un Psoriasis chronique en plaque sévère.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Décembre 2018 Fin de l'étude : Juillet 2023
CAIN457A2311	Etude randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité du sécukinumab sous-cutanée à 12 semaines et la tolérance, la sécurité et l'efficacité au long cours chez des sujets âgés de 6 à <18 ans, ayant un Psoriasis chronique en plaque modéré à sévère.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Septembre 2019 Fin de l'étude : Septembre 2023
CAIN457A2323 ALLURE	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, de 52 semaines, ayant pour objectif de démontrer l'efficacité, la tolérance et la sécurité de l'injection sous-cutanée de sécukinumab 300mg avec une seringue pré-remplie de 2mL chez des sujets adultes ayant un psoriasis en plaque modéré à sévère.	Fin de l'étude : Juin 2018
CAIN457A2325 MATURE	Etude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus Placebo, en groupes parallèles, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de sécukinumab 300mg en auto-injecteur (AI) pré-rempli de 2mL chez des	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Novembre 2019 Fin de l'étude : Juillet 2020

	patients avec psoriasis en plaque modéré à sévère. Les patients sont randomisés en 4 groupes : <ul style="list-style-type: none"> - Sécukinumab 300mg AI 2mL - Sécukinumab 300mg 2 seringues pré-remplies de 1mL - Placebo AI 2 mL - Placebo 2 seringues pré-remplies de 1mL 	
CAIN457A2324 OPTIMISE	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, de 52 semaines ayant pour objectif de démontrer la supériorité d'une dose plus importante que la dose standard de sécukinumab chez des patients ayant un psoriasis en plaque modéré à sévère, d'un poids \geq 90kg au moment de la randomisation. Les patients sont randomisés 1:1 pour recevoir du sécukinumab 300 mg toutes les 2 semaines ou sécukinumab 300 mg toutes les 4 semaines. Les patients du groupes 300mg toutes les 4 semaines qui n'ont pas atteint une réponse PASI90 à la semaine 16 sont re-randomisés 1 :1 pour soit poursuivre le sécukinumab 300mg toutes les 4 semaines ou recevoir du sécukinumab toutes les 2 semaines pendant 36 semaines.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Septembre 2019 Fin de l'étude : Juillet 2020
CAIN457A2403 ARROW	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, contrôlée versus traitement actif de 16 semaines, ayant pour objectif de démontrer la supériorité de sécukinumab 300 mg SC versus guselkumab 100 mg SC chez des patients ayant un psoriasis en plaques réfractaire à un traitement par ustekinumab.	Fin de l'étude : Janvier 2020
Rhumatisme psoriasique		
CAIN457F2366 EXCEED 1	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité à 52 semaines du sécukinumab en monothérapie versus adalimumab en monothérapie chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique actif.	Fin de l'étude : Décembre 2019
CAIN457F3302 MAXIMISE	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, de 52 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab 150 mg et 300mg en sous-cutanée chez des patients avec un rhumatisme psoriasique actif et une atteinte axiale, ayant eu une réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	Fin collecte des données pour analyse critère principal : juin 2019
CAIN457P12302 INVIGORATE 2	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, de 52 semaines, ayant pour objectif de de démontrer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de sécukinumab en intraveineuse (IV) chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique actif malgré un traitement par AINS, DMARD et/ou anti-TNF. Sécukinumab est testé avec une dose de 6 mg/kg à l'initiation puis 3 mg/kg toutes les 4 semaines.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Avril 2021 Fin de l'étude : Mai 2022
Spondylarthrite ankylosante (Spondyloarthrite axiale radiographique)		
CAIN457H3301 SKIPPAIN	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, de 24 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab dans le contrôle de la douleur rachidienne chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante.	Fin de l'étude : février 2019
CAIN457FDE03 ASTRUM	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et l'effet d'épargne en AINS du sécukinumab jusqu'à 16 semaines chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante.	Fin de l'étude : juillet 2020
CAIN457FUS06 ASLeap	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant pour objectif de comparer un traitement par sécukinumab 300 mg et 150 mg à 52 semaines chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante randomisés pour une escalade de dose après la non atteinte d'une maladie inactive après 16 semaines initiales de traitement par sécukinumab 150 mg en ouvert.	Fin de l'étude : Mai 2021
CAIN457K2340 SURPASS	Etude randomisée, en aveugle partiel, contrôlée versus traitement actif ayant pour objectif de démontrer la supériorité du sécukinumab (150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) versus le GP2017 (biosimilaire de l'adalimumab) sur la réduction de la progression radiographique à 104 semaines, ainsi que la	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Septembre 2021 Fin de l'étude : Décembre 2021

	sécurité, la tolérance et l'efficacité jusqu'à 2 ans chez des patients ayant une spondyloarthrite ankylosante active.	
Arthrites juvéniles idiopathiques : Arthrite juvénile psoriasique et Arthrite liée à l'enthésite chez les enfants à partir de 2 ans		
CAIN457F2304	Etude randomisée en 3 parties en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par sécukinumab dans des sous-catégories de l'arthrite juvénile idiopathique que sont l'arthrite juvénile psoriasique et l'arthrite liée à l'enthésite. L'étude est divisée en 3 parties (plus une partie de suivi post traitement) : phase ouverte avec un seul groupe de traitement actif pour la période 1 et une phase randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, avec un arrêt de traitement en fonction des résultats pendant la période 2.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Septembre 2021 Fin de l'étude : Décembre 2020
CAIN457F2304E1	Etude d'extension évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance jusqu'à 4 ans d'un traitement par sécukinumab dans des sous-catégories de l'arthrite juvénile idiopathique que sont l'arthrite juvénile psoriasique et l'arthrite liée à l'enthésite.	Fin de l'étude : Février 2025
Maladie de Verneuil (hidradénite suppurée)		
CAIN457M2301 SUNSHINE	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de 2 doses de sécukinumab (300 mg toutes les 2 semaines et 300 mg toutes les 4 semaines) chez des patients ayant hidradénite suppurée modérée à sévère.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Novembre 2020 Fin de l'étude : Septembre 2021
CAIN457M2302 SUNRISE	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de 2 doses de sécukinumab (300 mg toutes les 2 semaines et 300 mg toutes les 4 semaines) chez des patients ayant hidradénite suppurée modérée à sévère.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Novembre 2020 Fin de l'étude : Septembre 2021
CAIN457M2301E1 SUNNY extension	Etude d'extension multicentrique, en double-aveugle, randomisée, de retrait du traitement, évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme du sécukinumab administré en sous-cutané chez des patients ayant ne hidradénite suppurée modérée à sévère	Fin de l'étude : Jan 2025
Lupus rénal		
CAIN457Q12301 SELUNE	Etude de phase III, d'une durée de 2 ans, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus Placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab 300 mg en sous-cutanée versus placebo en combinaison avec le traitement standard chez des patients ayant un lupus rénal actif.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Septembre 2024 Fin de l'étude : Décembre 2025

Informations communiquées par le laboratoire

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Des mises à jour des recommandations françaises relatives à la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (radiographique et non radiographique) ont été publiées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2018⁴.

L'objectif commun de leur prise en charge est de contrôler les symptômes (inflammation, douleur et raideur rachidienne) et prévenir les dommages structuraux afin de préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie, la participation sociale et la qualité de vie des patients ainsi que d'obtenir la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie.

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne des SpAax repose sur l'utilisation des AINS (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS.

Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles mais la corticothérapie générale ou locale n'est pas justifiée dans les formes axiales. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (csDMARD)⁵ (ex : méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques réfractaires au traitement symptomatique. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée⁴.

En 2^{ème} ligne, les biomédicaments (bDMARD)⁶ doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré les AINS⁷. Cependant, en l'absence d'inflammation biologique et à l'IRM, ces biomédicaments ne sont pas indiqués dans la SpAax-nr. Au total, 4 anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab) et 2 anti-IL-17A (ixékizumab, sécukinumab) ont une AMM dans la SpAax-nr active en cas d'échec, réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication aux AINS.

Selon les recommandations publiées par la SFR⁴, les anti-TNF sont préférés en première intention compte tenu du recul actuel, cependant l'absence de données de comparaison directe entre eux ne permet pas d'établir une hiérarchie. En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF ou le passage vers un anti-IL-17A sont des alternatives jugées bénéfiques.

A noter que l'actualisation des recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) publiée en 2019 recommande préférentiellement la rotation vers un second anti-TNF en cas de perte de réponse et est en faveur de l'utilisation de sécukinumab ou d'ixékizumab en cas d'inefficacité primaire, d'intolérance ou de contre-indication à un premier anti-TNF, malgré le faible niveau de preuve des recommandations.⁸

Place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique :

La place de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^{ème} intention après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers après échec des AINS,
- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF,
- et malgré le caractère exploratoire des analyses menées dans le sous-groupe de patients ayant été préalablement traités par anti-TNF (faible effectif, absence d'ajustement statistique)

Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre COSENTYX (sécukinumab) et TALTZ (ixékizumab).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de fond à visée symptomatique.
- ▶ Compte tenu d'une quantité d'effet jugée modeste, le rapport efficacité/effets indésirables de COSENTYX est modeste.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à savoir les anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept et golimumab).
- ▶ Dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, COSENTYX (sécukinumab) est un traitement de 2^{ème} intention à utiliser après échec des anti-TNF (cf. paragraphe 09 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact de la spondyloarthrite axiale non radiographique active sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients, notamment chez les patients en échec aux AINS,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les anti-TNF,
- de la démonstration de la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo en termes d'activité de la maladie, de capacités fonctionnelles et de qualité de vie, dans une étude contrôlée, randomisée en double aveugle menée chez 555 patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de manière inadéquate aux AINS mais avec une quantité d'effet modeste,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée comparative par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents à savoir les anti-TNF et du caractère exploratoire de l'analyse menée chez les patients en échec aux anti-TNF (absence de gestion de la multiplicité et faible effectif),
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,

il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique.

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

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

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du bénéfice clinique d'ampleur modeste démontré versus placebo dans l'étude PREVENT en termes de taux de répondeurs ASAS40 chez les patients naïfs d'anti-TNF (critère de jugement principal) et sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment de qualité de vie,
- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable,

la commission de la Transparence considère que la spécialité COSENTYX (sécukinumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF chez les patients adultes atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

010.3 Population cible

La population cible de COSENTYX (sécukinumab) est définie par les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) active avec des signes objectifs d'inflammation (à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux AINS.

Les données épidémiologiques disponibles en France concernent principalement la spondylarthrite ankylosante compte-tenu de l'utilisation récente des critères de classification de la SpA.

Une approche de la population cible de COSENTYX (sécukinumab) peut toutefois être réalisée à partir des données épidémiologiques françaises de la SFR de 2001²². En effet, cette étude a estimé la prévalence des spondylarthrites (axiales et périphériques) dans une population âgée de plus de 18 ans à 0,3% (IC_{95%} [0,17 ; 0,46]). En appliquant cette prévalence à la population française au 1^{er} janvier 2020 estimée à 52 641 954 selon l'INSEE, environ 157 926 personnes seraient atteintes de spondyloarthrite en France.

Selon la même étude, la prévalence des rhumatismes psoriasiques a été estimée à 0,19% (IC_{95%} [0,08 ; 0,35]). En considérant la population française au 1^{er} janvier 2020, 100 020 personnes environ auraient un rhumatisme psoriasique. Aussi, en faisant l'approximation que toutes les spondylarthrites périphériques sont des rhumatismes psoriasiques et en déduisant cette population de la population totale des spondylarthrites, on peut estimer la population des patients atteints de SpA (SA et SpA non radiographique) à 57 906 patients.

Selon les données de l'étude Rudwaleit²³ (2012) ayant permis de valider les critères ASAS de 2009, parmi les spondylarthrites axiales, environ 60% seraient des spondylarthrites non radiographiques et 40% des spondylarthrites ankylosantes. La population des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiologique peut donc être estimée à 34 744.

Selon les experts (avis de la commission de la Transparence HUMIRA du 20 Février 2013, CIMZIA du 9 Juillet 2014, ENBREL du 17 juin 2015 et SIMPONI du 22 Juin 2016), environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels tant dans la spondyloarthrite axiale non radiographique que dans la spondylarthrite ankylosante, soit environ 5 212 patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique.

Par ailleurs, environ 80 % des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active malgré un traitement par AINS auraient des signes objectifs d'inflammation à IRM et/ou CRP élevée (avis de la Commission de la Transparence SIMPONI du 22 juin 2016).

²² Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P et al. Prevalence of spondylarthropathies in France 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1431-5.

²³ Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68:777-783.

Estimation

Sur la base de ces données, la population des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et ayant répondu de manière inadéquate aux AINS peut être estimée à environ 4 170 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La commission rappelle que ces spécialités ont le statut de médicament d'exception.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle :

- qu'il est conseillé de réaliser la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament dans une structure de soins adaptée compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sécukinumab sous-cutané comme avec les autres traitements de fond biologiques,
- et qu'il est important de prendre en charge des facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 1 stylo (CIP : 34009 300 106 2 4) Boîte de 2 stylos (CIP : 34009 300 106 3 1) <u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 1 seringue (CIP : 34009 300 106 0 0) Boîte de 2 seringues (CIP : 34009 300 106 1 7)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	15/01/2015 (AMM initiale, procédure centralisée) : psoriasis en plaques 19/11/2015 (extension d'indication) : rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante 28/04/2020 (extension d'indication) : spondyloarthrite axiale non radiographique 3/08/2020 (extension d'indication) : psoriasis en plaque chez l'enfant Plan de gestion des Risques (PGR) européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques.
Code ATC	L04AC10