



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 JANVIER 2021

sécukinumab

COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
Nouvelle indication

COSENTYX 150 mg, poudre pour solution injectable
Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux.

Le traitement fait appel dans les formes résistantes aux traitements locaux, aux traitements systémiques non biologiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate) et à la photothérapie. Seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et la ciclosporine et le méthotrexate ont une AMM uniquement chez l'adulte. La toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant. La prescription de l'acitrétine fait l'objet d'un plan de prévention des grossesses.

En cas d'échec à ces traitements de deuxième intention, les anti-TNF (étanercept et adalimumab) ou les anti-interleukines (l'ustekinumab ou le sécukinumab) sont utilisés. L'étanercept (ENBREL) et l'ustekinumab (STELARA) ont l'AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans.

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

Place du médicament

Comme les autres biothérapies disposant d'une AMM dans le psoriasis pédiatrique et comme chez l'adulte, la Commission considère que la place de COSENTYX (sécukinumab) chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent, se situe en deuxième intention uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

En dehors de ces situations, il n'a pas de place dans la prise en charge.

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le sécukinumab administré par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

Motif de l'examen	<p>COSENTYX 150 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extension d'indication pédiatrique <p>COSENTYX 150 mg, poudre pour solution injectable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inscription dans l'indication pédiatrique
Indication concernée	<p>Psoriasis en plaques de la population pédiatrique à partir de 6 ans :</p> <p>COSENTYX est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.</p>
SMR	<p>IMPORTANT uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration, dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo avec une différence cliniquement pertinente à la semaine 12 en termes de réponse PASI 75 (différence absolue de l'ordre de 65 % quelle que soit la dose) et IGA mod 2011 = 0 ou 1 (différence absolue de l'ordre 64 % pour le groupe faible dose et de 56 % pour le groupe forte dose) (co-critères de jugements principaux), - du profil de tolérance à court terme globalement similaire à celui observé chez l'adulte, <p>mais tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données uniquement exploratoires versus ENBREL (étanercept) et de l'absence de comparaison aux autres alternatives disponibles, HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab), - des incertitudes sur la tolérance à long terme compte tenu du recul limité à 52 semaines, <p>la Commission de la Transparence considère que la spécialité COSENTYX 150 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli et poudre pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.</p>
ISP	<p>COSENTYX (sécukinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
Population cible	<p>459 à 934 patients.</p>
Recommandation	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande le statut de médicament d'exception dans l'extension d'indication.</p> <p>► Conditionnements</p> <p>La présentation en poudre pour solution injectable est adaptée aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Les présentations en seringue préremplie et en stylo prérempli sont adaptées uniquement à l'administration d'une dose de 150 ou 300 mg. Toutefois, des présentations plus adaptées à la posologie de 300 mg, en seringue préremplie et en stylo prérempli dosés à 300 mg, ont obtenu une AMM le 20 novembre 2020 et sont en cours d'évaluation à la Commission de la Transparence.</p>

La Commission note, par ailleurs, qu'une demande d'AMM pour une présentation en seringue préremplie dosée à 75 mg a été déposée à l'EMA en septembre 2020. Elle encourage la mise à disposition de cette présentation.

► **Autre recommandation**

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le sécukinumab administré par voie sous-cutanée (voir paragraphe 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de COSENTYX 150 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli (B/1 et B/2) sur la liste des médicaments remboursables et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension de l'indication au psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents qui nécessitent un traitement systémique (modification de l'AMM du 31/07/2020).

Par ailleurs, le laboratoire demande l'inscription de COSENTYX 150 mg, poudre pour solution injectable sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans cette même indication (AMM de l'extension d'indication le 31/07/2020).

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

L'indication validée par l'AMM de COSENTYX 150 mg (sécukinumab) permet son utilisation, chez l'enfant comme chez l'adulte, dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques en cas d'échec des traitements topiques.

Chez l'adulte, la Commission de la transparence a considéré dans son avis du 5 octobre 2016 que le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg (sécukinumab) était important uniquement, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Elle a considéré par ailleurs que l'amélioration du service médical rendu par COSENTYX 150 mg (sécukinumab) était mineure (ASMR IV) par rapport à STELARA (ustekinumab) dans ce même périmètre.

Pour les médicaments biologiques disponibles chez l'enfant, la Commission a conclu à un service médical rendu important dans les formes les plus sévères selon les mêmes critères que chez l'adulte.

Bien que le laboratoire propose une place dans la stratégie thérapeutique en traitement systémique de seconde intention en cas d'échec des traitements systémiques conventionnels dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents dont la situation clinique nécessite un traitement systémique optimal, il revendique un service médical rendu important dans l'entièreté l'indication de l'AMM (en échec des traitements topiques).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Psoriasis en plaques de l'adulte

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

Psoriasis en plaques de l'enfant

COSENTYX est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent qui nécessitent 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.

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).

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.

Posologie

Psoriasis en plaques de l'adulte

La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Psoriasis en plaques de l'enfant (adolescent et enfant à partir de 6 ans)

Dans le traitement du psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent, la dose recommandée est basée sur le poids corporel et administrée en injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 75 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 75 mg. Chaque dose de 150 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 150 mg. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Poids corporel au moment de l'administration	Dose recommandée
< 25 kg	75 mg
25 à < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*peut être augmentée à 300 mg)

*Certains patients peuvent tirer un bénéfice supplémentaire d'une dose supérieure. »

04 BESOIN MEDICAL

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France. Chez l'enfant, la prévalence du psoriasis en plaques est comprise entre 0,1 % à l'âge de 1 an à 0,8 % à l'âge de 18 ans¹. Les formes débutant dans l'enfance sont de plus mauvais pronostic.

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

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale). Le diagnostic chez l'enfant est souvent plus difficile que chez l'adulte car les formes débutantes sont souvent atypiques ou peu symptomatiques.

Dans les formes les plus légères, le traitement fait appel aux traitements locaux (dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D3).

Dans les formes modérées à sévères résistantes aux traitements locaux, on a recours aux traitements systémiques : un rétinoïde, l'acitrétine la ciclosporine, le méthotrexate et la photothérapie. La toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie ne doit être utilisée que chez l'adolescent. La prescription de l'acitrétine fait l'objet d'un plan de prévention des grossesses.

En cas d'échec à ces traitements de deuxième intention, les anti-TNF α (étanercept à partir de 6 ans et adalimumab à partir de 4 ans) sont utilisés ou l'anti-IL12/23 ustekinumab (à partir de 6 ans).

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

Le traitement chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. Ainsi, seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et la ciclosporine et le méthotrexate ont une AMM uniquement chez l'adulte.

Compte tenu des phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication, d'intolérance aux traitements du psoriasis en plaques actuellement disponibles et de leur nombre plus restreint chez l'enfant, il persiste un besoin à disposer de thérapeutiques efficaces et bien tolérées, adaptées à l'usage pédiatrique, notamment dans les formes les plus sévères en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, pour lesquelles seuls un anti-IL12/23 et 2 anti-TNF α sont actuellement disponibles.

¹ Matusiewicz D., et al. Childhood psoriasis-an analysis of German health insurance data. *Pediatric Dermatology*. 2014, Vol. 31(1), 8-13.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Selon l'AMM de COSENTYX (sécukinumab), ses comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements utilisés en deuxième intention, après échec des traitements topiques, dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

Selon la stratégie actuellement validée, les comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) sont les médicaments biologiques utilisés après échec de la photothérapie et des traitements systémiques conventionnels utilisés dans le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Traitements systémiques non biologiques						
Rétinoïde						
SORIATANE (acitrétine) <i>Arrow</i> <i>Génériques</i>	Non	Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	13/12/2017 (renouvellement de l'inscription)	<u>Important</u>	Sans objet	Oui
Traitements systémiques biologiques						
Immunosuppresseurs anti-TNFα						
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie	10/07/2019 (renouvellement de l'inscription et réévaluation)	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Sans objet	Oui

			11/04/2012 (extension d'indication chez les 6-7 ans)	<u>Modéré</u> dans l'extension d'indication à l'enfant de 6-7 ans	L'extension de l'indication de la tranche d'âge concernée aux enfants âgés de 6 et 7 ans n'est pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR d'ENBREL dans la prise en charge du psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie (ASMR IV attribuée en 2009).	
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> et ses biosimilaires	Non	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou que ces traitements sont inappropriés	02/03/2016 (extension d'indication)	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Dans le dossier : 1 étude vs MTX	Oui
Anticorps monoclonal anti-IL12/ 23						
STELARA (ustekinumab) <i>Janssen- Cilag</i>	Non	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.	22/06/2016 (extension d'indication à l'adolescent)	<u>Important</u> uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important	Oui
			09/09/2020 (extension d'indication à	<u>Important</u> uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, défini par :	ASMR V dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans.	Oui

			l'enfant à partir de 6 ans)	<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. 		
--	--	--	-----------------------------	---	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

Concernant SORIATANE (acitrétine), son AMM précise que du fait des effets indésirables sévères associés au traitement au long cours, sa prescription est limitée à 4 semaines.

Bien qu'étant reconnus comme des traitements du psoriasis en plaques de l'enfant dans les recommandations^{2,3,4,5}, le méthotrexate et la ciclosporine sont utilisés hors AMM chez l'enfant et l'adolescent.

L'expérience du méthotrexate pour traiter le psoriasis de l'enfant est très limitée et les effets secondaires peuvent être sévères, comprenant notamment le risque de fibrose hépatique et médullaire².

La ciclosporine est peu utilisée chez l'enfant dans cette indication. Elle doit être utilisée en cas d'échec des rétinoïdes, en cure courte étant donné sa néphrotoxicité, le risque d'hypertension artérielle et les risques encourus par l'immunodépression à long terme².

² Chabaut A et Viseux V. Société française de dermatologie pédiatrique. Prise en charge du psoriasis de l'enfant. Ann dermatol venerol 2010;137:408-415.

³ Menter A, Cordoro KM, Davis DMR et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol. 2020;82:161-201.

⁴ Belloni Fortina A, Bardazzi F, Berti S et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. Eur J Pediatr . 2017;176:1339-1354.

⁵ Eisert L, Augustin M , Bach S et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents - Short version part 2. J Dtsch Dermatol Ges . 2019;17:959-973

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La photothérapie peut être utilisée uniquement chez l'adolescent.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) sont :

- dans l'indication de l'AMM :
 - les traitements systémiques non biologiques : SORIATANE (acitrétine), le méthotrexate et la ciclosporine (hors AMM), la photothérapie (uniquement chez l'adolescent), toutefois, il convient de noter que ces médicaments sont difficiles d'utilisation chez l'enfant du fait de leur toxicité et ne peuvent être utilisés au long cours ;
 - les traitements systémiques biologiques cités dans le tableau ;
- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, limité au psoriasis en plaques chronique sévère en échec à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie : les traitements systémiques biologiques cités dans le tableau ;
- dans le périmètre non retenu au remboursement : les traitements systémiques non biologiques : SORIATANE (acitrétine), le méthotrexate et la ciclosporine (hors AMM), la photothérapie (uniquement chez l'adolescent), toutefois il convient de noter que ces médicaments sont difficiles d'utilisation chez l'enfant du fait de leur toxicité et ne peuvent être utilisés au long cours.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Etats-Unis : COSENTYX (sécukinumab) ne dispose pas à ce jour d'une AMM dans le psoriasis en pédiatrie, la procédure est en cours.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

07.1 Rappel de l'évaluation chez l'adulte

Date de l'avis (motif de la demande)	5 octobre 2016 (inscription)
Indication	COSENTYX (sécukinumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique
SMR (libellé)	<p>▮ Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.</p> <p>▮ Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.</p> <p>▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important, toutefois des données complémentaires sont nécessaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme.</p> <p>▮ Du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques en cas d'échec des traitements topiques et des incertitudes sur la tolérance à long terme du sécukinumab, COSENTYX 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none">- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. <p>▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.</p> <p>▮ Intérêt de santé publique :</p> <p>Le poids du psoriasis sur la santé publique est important. Dans la population, minoritaire, concernée par COSENTYX, il est modéré. Compte tenu des situations rares mais sévères de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés, de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limite leur emploi et du phénomène d'échappement thérapeutique lié à la perte d'efficacité dans le temps des traitements disponibles, il existe un besoin thérapeutique mal couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la sévérité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier.</p> <p>Chez les patients en échec ou intolérants aux traitements systémiques conventionnels, au vu des données des essais disponibles (notamment gain en efficacité à court terme versus ENBREL et STELARA), il est attendu, de la part de COSENTYX, un impact modéré sur la morbidité et la qualité de vie par rapport à ces biothérapies.</p> <p>Cependant, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- des incertitudes à long terme sur la tolérance, en particulier carcinologique et cardiovasculaire (comme c'est également le cas pour les autres biothérapies), et sur le maintien de l'effet traitement,- et de l'absence de données cliniques par rapport à REMICADE (infliximab), l'impact attendu pour cette spécialité en termes de morbidité et de qualité de vie ne peut être apprécié. <p>En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour COSENTYX chez les patients en échec ou intolérants aux traitements systémiques conventionnels.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg est important dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none">- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important, et aux posologies de l'AMM. <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant.</p>

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>COSENTYX 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
ASMR (libellé)	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
Etudes demandées	<p>La Commission souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :</p> <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 prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis chronique sévère (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle. - l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants : <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, INFLECTRA, REMSIMA, BENEPALI, FLIXABI et COSENTYX, selon une méthodologie et un protocole similaires ; - pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication pédiatrique de COSENTYX (sécukinumab) dans le psoriasis en plaques repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients âgés de 6 à 17 ans, atteints de psoriasis en plaques chronique :

- **A2310** : étude de phase III, randomisée, versus placebo (double aveugle, analyse principale) et versus étanercept (simple aveugle, analyse exploratoire), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75 et de réponse IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12 (co-critères de jugement principaux), chez des enfants et adolescents (6-17 ans) atteints de psoriasis en plaques chronique sévère nécessitant un traitement systémique. L'étude prévoit une durée totale de traitement de 236 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme. Seules les données à la semaine 52 ont été fournies.
- **A2311** : étude de phase III, ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose en comparaison avec un groupe placebo historique, en termes de réponse PASI 75 et de réponse IGA = 0 ou 1 à la semaine 12, chez des enfants et adolescents (6-17 ans) atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. L'étude prévoit une durée de traitement totale de 208 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme. Seules les données à la semaine 24 ont été fournies.

Dans les deux études, les patients traités par sécukinumab ont été randomisés en deux groupes de doses, faible et forte dose. Dans chacun de ces groupes, la dose était déterminée en fonction du poids (randomisation stratifiée selon le poids) selon les strates < 25 kg, 25 à < 50 kg et ≥ 50 kg. Dans le groupe faible dose, les doses étaient de 75 mg, 75 mg et 150 mg respectivement dans chacune de ces strates et dans le groupe forte dose, les doses étaient de 75 mg, 150 mg et 300 mg respectivement. Le choix des doses a été basé sur les résultats des études cliniques de phase II et III chez l'adulte ayant montré une tolérance acceptable pour les doses de 150 et 300 mg et d'une étude de modélisation pharmacocinétique faisant varier le poids du patient. L'ensemble de ces doses a été validé par l'AMM. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée hebdomadaire pendant 4 semaines puis une injection toutes les 4 semaines.

09.1 Rappel des données chez l'adulte (avis du 5 octobre 2016)

Etude ERASURE, JUNCTURE et FEATURE versus placebo

Le sécukinumab a été comparé au placebo dans 3 études randomisées en double aveugle chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Le sécukinumab a été administré aux doses de 150 mg ou 300 mg en injections sous-cutanées (SC) à 1 semaine d'intervalle jusqu'à la semaine 4 et ensuite toutes les 4 semaines.

Dans l'étude ERASURE, le sécukinumab a été supérieur au placebo à la semaine 12 en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 : 81,6 % versus 4,5 % respectivement ($p < 0,0001$),
- pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 : 65,3 % versus 2,4 % respectivement ($p < 0,0001$).

Dans l'étude JUNCTURE, le sécukinumab a été supérieur au placebo à la semaine 12 en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 : 86,7 % versus 3,3 % respectivement ($p < 0,0001$),
- pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 : 73,3 % versus 0 % respectivement ($p < 0,0001$).

Dans l'étude FEATURE, le sécukinumab a été supérieur au placebo à la semaine 12 en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 : 75,9 % versus 0 % respectivement ($p < 0,0001$),
- pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 : 69,0 % versus 0 % respectivement ($p < 0,0001$).

Etude FIXTURE versus étanercept

Le sécukinumab a été comparé au placebo et à l'étanercept 50 mg dans une étude randomisée en double aveugle, chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Le sécukinumab a été administré aux doses de 150 mg ou 300 mg SC à 1 semaine d'intervalle jusqu'à la semaine 4 et ensuite toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48, et l'étanercept à 50 mg SC a été administré 2 fois par semaine jusqu'à la semaine 12 puis une fois par semaine jusqu'à la semaine 51.

Le sécukinumab a été supérieur au placebo à la semaine 12 en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 : 77,1 % versus 4,9 % respectivement ($p < 0,0001$),
- pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 : 62,5 % versus 2,8 % respectivement ($p < 0,0001$).

le sécukinumab a été non-inférieur à l'étanercept (co-critère de jugement secondaire) en termes de :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 : 77,1 % versus 44 % avec l'étanercept 50 mg,
- pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1 : 62,5 % versus 27,2 % respectivement.

Etude CLEAR versus ustekinumab

Le sécukinumab a été comparé à l'ustekinumab dans une étude randomisée en double aveugle, chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Le sécukinumab a été administré à la dose 300 mg SC à 1 semaine d'intervalle jusqu'à la semaine 4 et ensuite toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48, et l'ustekinumab aux dosages 45 mg (chez les patients de moins de 100 kg) et 90 mg (chez les patients de plus de 100 kg) a été administré une fois à la semaine 4 puis toutes les 12 semaines.

Le sécukinumab a été supérieur à l'ustekinumab en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 16 : 79 % avec le sécukinumab 300 mg versus 57,6 % avec l'ustekinumab ($p < 0,0001$).

Critères de jugement secondaires des études

La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'analyse des critères de jugements secondaires (hiérarchisation des tests).

Le sécukinumab a été supérieur au placebo sur :

- le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 avec des valeurs de 55 à 60 % dans le groupe sécukinumab 300 mg versus 0 à 1,25 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$),
- la variation du score DLQI entre S12 et l'inclusion : variation de -80,2 % à -81 % avec le sécukinumab 300 mg versus -9,1 % à +25,1 % avec le placebo ($p < 0,0001$).

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

Le sécukinumab 300 mg a été supérieur à l'étanercept sur :

- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à S12 : 77,1 % versus 44,0 % ($p < 0,0001$),
- le pourcentage de répondeurs IGA 0 ou 1 à S12 : 62,5 % vs 27,2 % ($p < 0,0001$).

Le sécukinumab a été supérieur à l'ustekinumab sur :

- le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S12 : 72,8 % vs 53,4 % ($p = 0,0001$),
- le pourcentage de répondeurs DLQI 0/1 à S16 : 71,9 % versus 57,4 % ($p < 0,0001$).

Données à long terme

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

Tolérance

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

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

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

09.2 Efficacité chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent

9.2.1 Etude A2310

Référence	Etude A2310 Versus placebo et étanercept
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02471144
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab (faible dose et forte dose) par rapport au placebo sur les co-critères de jugement principaux qui étaient la réponse PASI ⁶ 75 et la réponse IGA ⁷ mod 2011 = 0 ou 1 mesurés à la semaine 12 chez des enfants et adolescents de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques chronique sévère. La comparaison versus étanercept est considérée comme analyse exploratoire.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, versus placebo (double aveugle) et versus étanercept (simple aveugle avec évaluateur masqué). La randomisation a été stratifiée selon l'âge (< 12 ans or ≥12 ans) et le poids (< 25 kg, 25 à < 50 kg, ≥ 50 kg).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 25 septembre 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 7 mars 2019 Etude réalisée dans 47 centres dans 19 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 3 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfant ou adolescent âgé de 6 ans à 17 ans au moment de la randomisation (les adolescents de 12 à 17 ans étaient inclus dès le début de l'étude, les enfants de moins de 12 ans étaient inclus après avis favorable d'un comité externe de surveillance des données suivant l'analyse des données des 80 premiers adolescents inclus). ▪ Psoriasis en plaques sévère, défini par un score PASI ≥ 20, un score IGA mod 2011 de 4 et un score de surface corporelle atteinte ≥ 10 % au moment de la randomisation. ▪ Diagnostic datant d'au moins 3 mois avant la randomisation.

⁶ **PASI (Psoriasis Area Severity Index)** : index composite prenant en compte les mesures de l'aspect des lésions (érythème, infiltration, et desquamation) et la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs). Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75 % du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

⁷ **IGA (« Investigator Global Assessment ») mod 2011** : version modifiée du score IGA basée sur une échelle de sévérité de 0 à 4 points.

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

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patient considéré par l'investigateur comme candidat à une thérapie systémique à cause d'un contrôle inadéquat des symptômes par un traitement topique ou à cause d'un échec de réponse ou d'une intolérance à un traitement systémique antérieur et/ou une photothérapie.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres formes de psoriasis (tels que pustuleux, érythrodermique ou en gouttes, ou encore un psoriasis médicamenteux). ▪ Utilisation d'un traitement anti-psoriasique non autorisé ou un autre traitement non autorisé (tels qu'un autre produit en cours d'investigation, un vaccin vivant atténué...). ▪ Exposition antérieure au sécukinumab ou tout autre médicament biologique agissant directement sur l'IL-17 ou son récepteur, et à l'éta nercept. ▪ Patientes en âge de procréer et refusant un traitement contraceptif efficace. ▪ Antécédents de maladie lymphoproliférative ou de toute tumeur maligne connue ou antécédents de tumeur maligne de tout système organique au cours des 5 dernières années précédant le screening. ▪ Infections en cours, en particulier tuberculose ou antécédents de maladie infectieuse chronique ou récurrente.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse ▪ Utilisation de traitements non autorisés ▪ Retrait de consentement ▪ Utilisation d'un vaccin vivant atténué ▪ Survenue d'un effet indésirable grave, selon l'appréciation de l'investigateur
Schéma de l'étude	<p>L'étude comprend 5 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sélection (jusqu'à 4 semaines) : pour évaluer l'éligibilité des patients et arrêter les médicaments non-autorisés. ▪ Induction (12 semaines) : en double aveugle, versus placebo et éta nercept conduisant à l'évaluation des co-critères principaux à la semaine 12. ▪ Entretien (40 semaines) : en double aveugle, dans l'objectif d'évaluer le maintien de la réponse observée à la semaine 12. <p><u>Groupes traitements actifs :</u> Les patients qui recevaient du sécukinumab et de l'éta nercept durant la période d'induction, ont continué le même traitement pendant la période d'entretien. Les patients sous placebo et répondeurs PASI 75 à la semaine 12, ne pouvaient pas entrer dans la période d'entretien et sont passés directement à la période de suivi de post-traitement.</p> <p><u>Les patients sous placebo et non-répondeurs PASI 75 à la semaine 12</u> ont reçu le sécukinumab (pré-assigné au moment de la randomisation selon un ratio 1 : 1 de façon hebdomadaire puis toutes les 4 semaines. À noter que les patients qui étaient dans l'un des deux groupes sécukinumab dès la randomisation, ont reçu le placebo aux semaines 13, 14 et 15 afin de maintenir l'aveugle.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Extension ouverte (184 semaines) : à cette période, les patients ont tous été traités par sécukinumab (une dose toutes les 4 semaines), l'objectif étant la collecte de données de tolérance et d'efficacité à long terme. ▪ Suivi (16 semaines) : les patients ayant terminé la période d'extension entreront dans la période de suivi post-traitement. ▪ Entreront également : <ul style="list-style-type: none"> - les patients randomisés dans le groupe placebo et ayant eu une réponse PASI 75 à la fin de la période d'induction, - les patients ayant arrêté prématurément la période d'induction, - les patients traités pas sécukinumab et ne souhaitant pas entrer dans la période d'extension après la période d'entretien, - les patients traités par éta nercept ayant fini la période d'entretien (ces patients ne pouvaient pas entrer dans la période d'extension), - les patients ayant arrêté prématurément la période d'entretien ou la période d'extension.

	<p style="text-align: center;"> R Randomization: subjects randomized to AIN457 will receive dose according to weight category R Placebo: PASI 75 Non responders assigned to AIN457 arms, PASI 75 responder enter follow up </p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1 :1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Groupe sécukinumab faible dose</u> : une injection SC hebdomadaire pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines ▪ <u>Groupe sécukinumab forte dose</u> : une injection SC hebdomadaire pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines ▪ <u>Groupe placebo</u> ▪ <u>Groupe étanercept</u> : une injection SC hebdomadaire de 0,8 mg/kg
<p>Co-critères de jugements principaux</p>	<p>Comparaison sécukinumab versus placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 - pourcentage de répondeurs IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12.
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critère de jugement secondaire</u> : comparaison sécukinumab versus placebo en termes de pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12.</p> <p><u>En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires de l'étude sont considérés comme exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sécukinumab versus placebo : réponses PASI 50 et PASI 100 à la semaine 12 - sécukinumab placebo : réponses PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la semaine 16 et au cours du temps jusqu'à la semaine 52, - sécukinumab versus placebo : évolution des scores PASI et IGA mod 2011 à la semaine 12 et au cours du temps jusqu'à la semaine 52, - sécukinumab versus placebo : qualité de vie mesurée par le score CDLQI à la semaine 12 et au cours du temps jusqu'à la semaine 52, - sécukinumab versus placebo : réponse CDLQI = 0 ou 1 à la semaine 12 et au cours du temps jusqu'à la semaine 52, - efficacité du sécukinumab sur l'invalidité à la semaine 12 et au fil du temps jusqu'à la semaine 52 en utilisant le questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (CHAQ®), pour les patients ayant des antécédents de rhumatisme psoriasique, - tolérance du sécukinumab et sa sécurité d'emploi comparé au placebo, - sécukinumab versus étanercept : réponses PASI 75, PASI 90, PASI 100 et IGA mod 2011 = 0 ou 1, - rapidité d'action du sécukinumab.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il était prévu d'inclure environ 160 patients âgés de 6 à 17 ans avec une stratification par âge (< 12 ans et ≥ 12 ans) et par poids (< 25 kg, 25 à < 50 kg et ≥ 50 kg). Il était prévu d'avoir au moins 30 patients dans la strate < 12 ans.</p> <p>Etant donné qu'il était prévu d'évaluer deux schémas de dose de sécukinumab (faible et forte dose) par rapport au placebo sur les co-critères de jugement principaux, l'erreur de type I a été fixée unilatéralement à 1,25 % pour chaque comparaison. Avec 40 patients par groupe, et en supposant un taux de réponse PASI 75 et IGA mod 2011 = 0 ou 1 de 10 % dans le groupe placebo, la puissance pour montrer un taux de réponse 65 % pour PASI 75 et 45 % pour IGA mod 2011 = 0 ou 1 basée sur le test exact de Fisher était approximativement de 99 % pour la réponse PASI 75 et 88 % pour la réponse IGA mod 2011 = 0 ou 1.</p>

	<p>Concernant le principal critère de jugement secondaire (réponse PASI 90), en supposant un taux de réponse PASI 90 de 8 % dans le groupe placebo, la puissance pour montrer une différence significative entre le sécukinumab et le placebo est approximativement de 82 % (en supposant un taux de réponse PASI 90 de 39 % dans les groupes sécukinumab, basé sur le test exact de Fisher).</p> <p>Les taux de réponses supposés pour le sécukinumab sont basés sur l'efficacité observée dans les études de phase III, chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques sévère.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> <u>Population d'analyse :</u> La population d'analyse des critères d'évaluation d'efficacité primaires et secondaires était constituée par l'ensemble des patients ayant été assignés dans un groupe de traitement soit la population en intention de traiter (ITT). Concernant les analyses de tolérance, la population prise en compte était constituée par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p> <p><u>Méthode statistique</u> Les analyses statistiques visant à démontrer une différence significative entre les groupes sécukinumab et placebo ont été réalisées à l'aide d'un modèle exact de régression logistique avec le groupe de traitement, la strate de poids, la strate d'âge et le score PASI initial comme variables explicatives. A noter que les mêmes tests statistiques ont été utilisés pour l'analyse du PASI 90.</p> <p>Ces variables de réponse ont été imputées en utilisant une méthode d'imputation multiple basée sur les informations de groupe de traitement comme méthode d'imputation principale. Les analyses ont été répétées en utilisant la méthode Pure Non-Responder Imputation (analyse de sensibilité) au lieu de la méthode Imputation Multiple utilisée dans l'analyse primaire.</p> <p>L'analyse des co-critères de jugement principaux et secondaires a été réalisée séparément pour chaque groupe de traitement (sécukinumab faible dose versus placebo et sécukinumab forte dose versus placebo). La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'évaluation des deux groupes de dose par l'application un risque alpha de 1,25 % en unilatéral. Pour conclure à la supériorité versus placebo, il devait être mis en évidence une différence significative sur chacun des co-critères de jugement et pour chacun des groupes de dose.</p> <p>Pour l'analyse de la réponse PASI 90 (critère de jugement secondaire), celle-ci a été prise en compte dans le calcul de l'effectif pour pouvoir démontrer une différence significative versus placebo avec une puissance suffisante mais il n'a pas été tenu compte de la multiplicité des tests pour gérer l'inflation du risque alpha.</p> <p><u>Gestion des données manquantes :</u> Les méthodes d'imputation suivantes s'appliqueront aux données manquantes (analyses jusqu'à la semaine 52) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les variables de réponse basées sur les scores PASI et IGA mod 2011 seront imputées avec la méthode des imputations multiples : approche basée sur la simulation, où les valeurs manquantes sont remplacées par plusieurs tirages bayésiens de la distribution conditionnelle des données manquantes compte tenu des données observées et des covariables, créant ainsi plusieurs ensembles de données complètes. Ces dernières peuvent ensuite être analysées à l'aide de méthodes standard. - La méthode « (Pure) Non-responder imputation » sera utilisée comme une méthode de sensibilité : les valeurs manquantes seront imputées comme des « non-réponses », quelle que soit la raison des données manquantes. - les données manquantes concernant le score CDLQI étaient imputées en utilisant la méthode « Last Observation Carried Forward » (LOCF). <p>À noter qu'au-delà de la semaine 52, l'imputation multiple sera utilisée comme méthode de sensibilité.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 162 patients ont été randomisés, dont 40 patients dans chacun des groupes sécukinumab faible et forte dose et 41 patients dans les groupes placebo et étanercept. Parmi les patients randomisés, 156 (96,3 %) ont terminé la phase d'induction (12 semaines), dont 39 patients dans les groupes sécukinumab faible dose et placebo, 38 patients dans le groupe sécukinumab forte dose et 40 patients dans le groupe étanercept.

Les causes d'arrêt de traitement ont été la survenue d'événements indésirables, un manque d'efficacité, des déviations au protocole et la décision du patient.

Concernant la phase d'entretien, 140 patients (90,3 %) ont terminé la période, et les raisons d'arrêt de traitement étaient les mêmes que lors de la phase d'induction, ainsi qu'une grossesse.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

L'âge moyen des patients était de 13,5 ans et plus des trois quarts (77,2 %) avaient plus de 12 ans. Le nombre de patients de moins de 12 ans était de 8 dans le groupe sécukinumab faible dose, 9 dans le groupe sécukinumab forte dose, 10 dans les groupes placebo et étanercept. Les patients étaient majoritairement de sexe féminin (60 %). Ils pesaient en moyenne 53,5 kg, la majorité (92,6 %) pesant plus de 25 kg (≥ 50 kg : 52,5 % et $25 < 50$ kg : 40,1 %).

L'ancienneté du diagnostic était d'environ 5 ans et la quasi-totalité des patients avaient un psoriasis en plaques sévère (PASI moyen = 28, score IGA = 4 pour 99,4 % des patients et score de surface corporelle atteinte moyen de 40 %). La majorité des patients (91,4 %) avaient un rhumatisme psoriasique associé.

Malgré la sévérité de la maladie, seulement 53,1 % (86/162) des patients avaient reçu précédemment au moins un traitement systémique, presque exclusivement un traitement systémique conventionnel puisque 52,5 % (85/162) avaient reçu un traitement systémique conventionnel et 2,5 % (4/162) un traitement biologique. La majorité des patients (83,7 %) étaient en échec de leur traitement systémique.

Co-critères de jugement principaux : pourcentage de répondeurs PASI 75 et IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12 (ITT)

Quel que soit le schéma de dose (faible et forte dose), le sécukinumab a été supérieur au placebo ($p < 0,0001$) sur les pourcentages de répondeurs PASI 75 et de répondeurs IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12 (voir Tableau 1)

Tableau 1 : Pourcentage de répondeurs PASI 75 et IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12 (imputation multiple) (ITT) - étude A2310

	Sécukinumab faible dose (N = 40)	Sécukinumab forte dose (N = 40)	Placebo (N = 41)
Réponse PASI 75 à la semaine 12			
Pourcentage de répondeurs PASI 75, n/N (%)	32/40 (80,1)	32/40 (80,2)	6/41(14,9)
Comparaison versus placebo :			
OR [IC ₉₅]	25,97 [7,31 ; 92,22]	26,55 [7,57 ; 93,09]	-
p	< 0,0001	< 0,0001	
Réponse IGA 0 ou 1 à la semaine 12			
Pourcentage de répondeurs IGA = 0 ou 1, n/N (%)	28/40 (69,8)	25/40 (62,6)	3/41 (6,3)
Comparaison versus placebo :			
OR [IC ₉₅ %]	40,39 [8,37 ; 194,87]	28,35 [6,00 ; 133,92]	-
p	< 0,0001	< 0,0001	

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12 (ITT)

Quel que soit le schéma de dose (faible et forte dose), le sécukinumab a été supérieur au placebo ($p < 0,0001$) sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12 (ITT) – étude A2310

	Sécukinumab faible dose (N = 40)	Sécukinumab forte dose (N = 40)	Placebo (N = 40)
Réponse PASI 90 à la semaine 12			
Pourcentage de répondeurs PASI 90, n/N (%)	28/40 (71,1)	28/40 (69,3)	1/41 (2,5)
Comparaison versus placebo :			
OR [IC ₉₅]	121,86 [14,23 ; 1043,28]	110,14 [12,98 ; 934,72]	-
p	< 0,0001	< 0,0001	

► Autres critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats purement exploratoires sur de très nombreux critères de jugement ne seront pas décrits à l'exception des résultats obtenus dans le groupe étanercept.

A titre indicatif, dans le groupe étanercept, les pourcentages de répondeurs ont été de 65,7 % (27/41) pour la réponse PASI 75, 31,4 % (13/41) pour la réponse PASI 90 et de 36,3 % (15/41) pour la réponse IGA mod 2001 = 0 ou 1.

► Données à la semaine 52

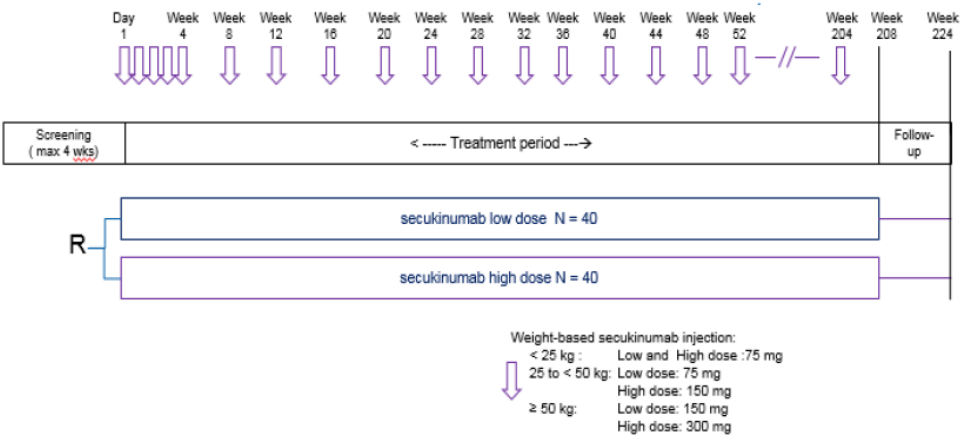
Les données de suivi en ouvert à la semaine 52 sont présentés dans le Tableau 3. Les patients du groupe placebo mis sous sécukinumab faible ou forte dose après la semaine 12 ont atteint les réponses IGA mod 2011 = 0 ou 1, PASI 75 et PASI 90 dans les mêmes proportions que celles obtenues sous sécukinumab depuis le début de l'étude.

Tableau 3 : Pourcentage de de répondeurs IGA mod 2011 = 0 ou 1, PASI 75 et PASI 90 à la semaine 52 (ITT) – étude A2310

	Sécukinumab faible dose (N = 40)	Sécukinumab forte dose (N = 40)	Placebo-Sécukinumab faible dose (N = 16)	Placebo-Sécukinumab forte dose (N = 18)	Etanercept (N = 41)
Semaine 52					
IGA 0/1, n (%)	30 (74,5)	31 (78,1)	14 (89,9)	14 (76,1)	24 (58,2)
PASI 75, n (%)	36 (89,8)	36 (91,2)	14 (90,4)	18 (100)	30 (73,1)
PASI 90, n (%)	31 (76,5)	33 (82,6)	13 (82,5)	14 (79,3)	22 (53,5)

9.2.2 Etude A2311

Référence	Etude A2311 Versus placebo historique
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03668613
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab (faible dose et forte dose) par rapport à un placebo historique sur les co-critères de jugement principaux de réponse PASI 75 et de réponse IGA mod 2011 = 0 ou 1 mesurés à la semaine 12 chez des enfants de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.
Type de l'étude	Étude de phase III, ouverte, de supériorité versus un placebo historique, randomisée pour les deux groupes de dose, multicentrique, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 29/08/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : octobre 2019 Etude réalisée dans 23 centres dans 9 pays (pas de patients français)

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfant ou adolescent âgé de 6 ans à 17 ans au moment de la randomisation, ▪ Psoriasis en plaques modéré à sévère, défini par un score PASI ≥ 12, un score IGA mod 2011 ≥ 3 et un score de surface corporelle atteinte $\geq 10\%$ au moment de la randomisation, ▪ Diagnostic datant d'au moins 3 mois avant la randomisation, ▪ Patient considéré par l'investigateur comme candidat à une thérapie systémique à cause d'un contrôle inadéquat des symptômes par un traitement topique ou à cause d'un échec de réponse ou d'une intolérance à un traitement systémique antérieur et/ou une photothérapie. 												
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre forme de psoriasis (tels que pustuleux, érythrodermique ou en gouttes, ou encore un psoriasis médicamenteux), ▪ Patientes en âge de procréer qui n'acceptent pas l'abstinence, ou si elles sont sexuellement actives, n'acceptent pas l'utilisation de la contraception, ▪ Maladies inflammatoires actives en cours, autres que le psoriasis, qui pourraient perturber l'évaluation du bénéfice du traitement au sécukinumab, ▪ Antécédents de maladie lymphoproliférative ou de toute tumeur maligne connue ou antécédents de tumeur maligne de tout système organique au cours des 5 dernières années précédant le screening. ▪ Infection en cours, en particulier tuberculose ou antécédent de maladie infectieuse chronique ou récurrente. 												
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse, ▪ Utilisation de traitements non autorisés, ▪ Utilisation d'un vaccin vivant atténué, ▪ Survenue d'un effet indésirable grave, selon l'appréciation de l'investigateur. 												
<p>Schéma de l'étude et traitements étudiés</p>	<p>L'étude comprend 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sélection (d'une durée de 4 semaines) : pour évaluer l'éligibilité des patients et pour arrêter les médicaments non-autorisés. ▪ Traitement (de la randomisation jusqu'à la semaine 208) : évaluation des critères de jugement à la semaine 12 et suivi de l'efficacité et de la tolérance à long terme. Les patients éligibles étaient randomisés grâce à une technologie de réponse interactive (IRT). La randomisation était stratifiée par poids (< 25 kg, 25 à < 50 kg, ≥ 50 kg) et par sévérité de la maladie (modérée, sévère). Les patients étaient randomisés en 2 groupes, sécukinumab faible dose et sécukinumab forte dose (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : <table border="1" data-bbox="502 1205 1449 1368"> <thead> <tr> <th>Strate de poids</th> <th>Groupe sécukinumab faible dose</th> <th>Groupe Sécukinumab forte dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 25 kg</td> <td>75 mg</td> <td>75 mg</td> </tr> <tr> <td>25 à < 50 kg</td> <td>75 mg</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 50 kg</td> <td>150 mg</td> <td>300 mg</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivi post-traitement (aux semaines 212, 216 et 224).  <p>Dans les 2 groupes de traitement, une dose de sécukinumab a été administrée en 1 injection SC (sauf pour les patients de plus de 50 kg du groupe sécukinumab forte dose qui ont reçu deux injections de 150 mg) de façon hebdomadaire pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines.</p>	Strate de poids	Groupe sécukinumab faible dose	Groupe Sécukinumab forte dose	< 25 kg	75 mg	75 mg	25 à < 50 kg	75 mg	150 mg	≥ 50 kg	150 mg	300 mg
Strate de poids	Groupe sécukinumab faible dose	Groupe Sécukinumab forte dose											
< 25 kg	75 mg	75 mg											
25 à < 50 kg	75 mg	150 mg											
≥ 50 kg	150 mg	300 mg											

	<p>À noter que si un patient change de strate de poids à deux visites consécutives pendant la période d'entretien ou pendant la période d'extension, il reçoit la dose en fonction de la nouvelle strate de poids.</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 ▪ Pourcentage de répondeurs IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire :</u> Pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12.</p> <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evolution au cours du temps des pourcentages de répondeurs PASI 75/90/100 et IGA mod 2011 = 0 ou 1 ▪ Qualité de vie, mesurée par le score CDLQI à la semaine 12 et au cours du temps.
Taille de l'échantillon	<p>Il était prévu d'inclure environ 80 patients (au moins 60 atteints de psoriasis modéré et 20 atteints de psoriasis sévère). Avec un taux d'échec d'inclusion attendu de 15 %, il était prévu de sélectionner 95 patients.</p> <p>Exiger que la probabilité postérieure de la différence de log OR entre le placebo et le sécukinumab dépasse d'au moins 97,5 % conduit à une puissance d'environ 99 % pour chaque co-critère de jugement principal lorsque l'on suppose une taille d'échantillon de 40 patients par groupe de traitement et un taux de réponse de 10 % et 65 % pour la réponse PASI 75 et 9 % et 45 % pour la réponse IGA mod 2011 = 0 ou 1 respectivement pour le placebo et le sécukinumab.</p> <p>Pour le critère de jugement secondaire (réponse PASI 90), en supposant un taux de réponse de 6 % et 39 % respectivement pour le placebo et le sécukinumab, la puissance pour démontrer une probabilité postérieure d'au moins 97,5 % d'un taux de réponse PASI 90 supérieur au placebo historique à la semaine 12 est d'environ 99 %. Les taux de réponse présumés pour le sécukinumab ont été basés sur l'efficacité observée dans les études de phase III chez les adultes.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales :</u></p> <p><u>Population d'analyse :</u> La population d'analyse des critères d'évaluation de l'efficacité était constituée par l'ensemble des patients ayant été assignés dans un groupe de traitement, soit la population en intention de traiter (ITT). Concernant les analyses de tolérance, la population prise en compte était constituée par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance).</p> <p><u>Méthode d'analyse :</u> L'analyse principale de l'étude était une analyse bayésienne, choisie pour permettre l'incorporation directe dans l'analyse des informations sur les taux de réponse au placebo à partir des données historiques par le biais d'une méta-analyse prédictive préalable (données historiques des 4 études pivot versus placebo chez l'adulte dans la même indication, de l'étude A2310 en pédiatrie et des études concernant d'autres médicaments biologiques versus placebo issues de la littérature). À noter que les mêmes méthodes statistiques ont été utilisées pour l'analyse du critère de jugement secondaire (PASI 90).</p> <p>L'analyse des co-critères de jugement principaux et secondaires a été réalisée séparément pour chaque groupe de traitement (sécukinumab faible dose versus placebo et sécukinumab forte dose versus placebo). La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'évaluation des deux groupes de dose par l'application d'un risque alpha de 1,25 % en unilatéral. Pour conclure à la supériorité versus placebo, il devait mis en évidence une différence significative sur chacun des co-critères de jugement et pour chacun des groupes de dose.</p> <p>Pour l'analyse de la réponse PASI 90 (critère de jugement secondaire), celle-ci a été prise en compte dans le calcul de l'effectif pour pouvoir démontrer une différence significative versus placebo avec une puissance suffisante mais il n'a pas été tenu compte de la multiplicité des tests pour gérer l'inflation du risque alpha.</p> <p><u>Gestion des données manquantes :</u> Les données manquantes pour l'analyse bayésienne ont été imputées par la méthode « Pure non-responder imputation ». Les données manquantes ont été considérées comme des « non-réponses », quelle que soit la raison.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 84 patients ont été randomisés, dont 42 patients dans le groupe sécukinumab faible dose et 42 dans le groupe sécukinumab forte dose. Parmi ces patients, 42 patients du groupe faible dose (100 %) et 40 patients du groupe forte dose (95,2 %) ont terminé l'étude.

Dans le groupe forte dose, 2 patients (4,8 %) ont arrêté l'étude à cause d'événements indésirables, aucun dans le groupe faible dose.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient comparables d'un groupe à l'autre. Les patients avaient un âge moyen de 12,6 ans et 53,6 % étaient de sexe féminin.

Les patients avaient un psoriasis en plaques modéré à sévère avec un score PASI moyen à l'inclusion de 18,9, un score IGA modéré (score 3) pour 69 % des patients et sévère (score 4) pour 31 % des patients. Le score de surface corporelle atteinte était de 30 %. Seul un patient avait un rhumatisme psoriasique associé.

Les patients avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur dans 41,7 % (35/84) des cas. Parmi ces patients, 36,9 % (31/84) avaient reçu précédemment un traitement systémique conventionnel et 14,3 % (12/84) un traitement biologique.

Co-critères de jugement principaux : pourcentage de répondeurs PASI 75 et IGA = 0 ou 1 à la semaine 12 (ITT)

Le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 12 a été de 92,9 % (39/42 patients) dans chacun des groupes sécukinumab faible dose et forte dose.

Le log de l'OR versus placebo historique estimé est de 4,862 (IC_{95%} = [3,422 ; 6,782]) avec la faible dose de sécukinumab et de 4,836 (IC_{95%} = [3,422 ; 6,772]) avec la forte dose. La probabilité estimée d'un effet positif du traitement pour le sécukinumab faible et haute forte dose comparé au placebo historique (c'est-à-dire un log-OR > 0) est de 1 (100 %), ce qui a suggéré la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose par rapport au placebo historique en termes de réponse PASI 75 à la semaine 12.

Le pourcentage de répondeurs IGA 0/1 à la semaine 12 a été de 78,6 % (33/42 patients) dans le groupe sécukinumab faible dose et de 83,3 % (35/42 patients) dans le groupe forte dose.

Le log de l'OR estimé versus placebo historique est de 4,292 (IC_{95%} = [2,638 ; 6,513]) avec la faible dose de sécukinumab et de 4,606 (IC_{95%} = [2,919 ; 6,780]) avec la forte dose. La probabilité estimée d'un effet positif du traitement pour le sécukinumab faible et forte dose comparé au placebo historique (c'est-à-dire un log-OR > 0) est de 1 (100 %), ce qui a suggéré la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose par rapport au placebo historique.

Critère de jugement secondaire : pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12

Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 12 a été de 69,0 % (29/42 patients) dans le groupe sécukinumab faible dose et de 76,2 % (32 patients) dans le groupe sécukinumab forte dose.

Le log de l'OR estimé versus placebo historique est de 4,367 (IC_{95%} = [2,916 ; 6,202]) avec la faible dose de sécukinumab et de 4,709 (IC_{95%} = [3,201 ; 6,580]) avec la forte dose. La probabilité estimée d'un effet positif du traitement pour le sécukinumab faible et forte dose comparé au placebo historique (c'est-à-dire un log-OR > 0) est de 1 (100 %), ce qui a suggéré la supériorité du sécukinumab à faible et forte dose au placebo historique en termes de réponse PASI 90 à la semaine 12.

Résultats à la semaine 24

Les pourcentages de répondeurs IGA mod 2011 = 0 ou 1, PASI 75 et PASI 90 à la semaine 24 sont mentionnés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Pourcentage de répondeurs IGA mod 2011 = 0 ou 1, PASI 75 et PASI 90 à la semaine 24 (ITT) – étude A2311

	Sécukinumab faible dose (N = 42)	Sécukinumab forte dose (N = 42)
Semaine 24		
IGA 0 ou 1, n (%)	37 (88,1)	39 (92,9)
PASI 75, n (%)	40 (95,2)	40 (95,2)
PASI 90, n (%)	37 (88,1)	37 (88,1)

09.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude A2310 à l'aide du questionnaire CDLQI⁸ en tant que critère de jugement secondaire.

A l'inclusion, le pourcentage de patients ayant un score CDLQI = 0 ou 1 (qui correspond à une absence d'impact de la maladie sur la qualité de vie) était de 5,0 % dans les groupes sécukinumab faible et forte dose, et de 7,3 % dans le groupe placebo. A 12 semaines, le pourcentage de répondeurs CDLQI= 0 ou 1 a été de 44,7 % dans le groupe sécukinumab faible dose de 50 % chez les patients du groupe sécukinumab forte dose et de 15 % dans le groupe placebo.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces données doivent être considérées à titre exploratoire.

09.4 Tolérance

9.4.1 Données issues des études cliniques

9.4.1.1 Rappel des résultats de tolérance chez l'adulte

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés après 52 semaines de traitement par sécukinumab chez l'adulte ont été des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas). La plupart des effets ont été d'intensité légère ou modérée. Des candidoses ont également été rapportées de façon plus fréquente avec le sécukinumab qu'avec le placebo. Le profil de tolérance du sécukinumab a été similaire à celui observé avec l'étanercept (étude FIXTURE, avec les données à 52 semaines) ou l'ustekinumab (étude CLEAR, avec les données à 52 semaines).

9.4.1.2 Etude A2310

► Période d'induction (12 semaines)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 60 % dans le groupe sécukinumab (faible et forte dose), 61,0 % dans le groupe étanercept et 53,7 % dans le groupe placebo.

Les EI ont été suspectés liés au traitement chez 17,5 % patients du groupe sécukinumab, 12,2 % du groupe étanercept et 14,6 % du groupe placebo.

Le principal EI suspecté lié au traitement a été une infection (8,8 % dans les groupes sécukinumab, 2,4 % dans le groupe étanercept et 12,2 % dans le groupe placebo).

⁸ Le questionnaire *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) est un indice général d'invalidité dermatologique de 10 items, conçu pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les patients pédiatriques âgés de 4 à 16 ans. Il est auto-explicatif et peut être rempli par l'enfant avec l'aide des parents ou des tuteurs si nécessaires. Les 10 questions couvrent six domaines d'activités quotidiennes, y compris les symptômes et les sentiments, les loisirs, l'école ou les vacances, les relations personnelles, le sommeil et le traitement. Les questions sont basées sur la semaine précédente pour permettre un rappel précis.

Chaque question est notée sur une échelle de Likert à 4 points notée de 0 à 3. Ces valeurs sont ajoutées pour donner un score minimum de 0 et un score maximum de 30. Plus le score CDLQI est élevé, plus la qualité de vie est dégradée. Une réponse CDLQI de 0 ou 1 est donc synonyme d'une absence d'impact de la maladie sur la qualité de vie. Après 18 ans, les patients ne remplissaient plus le CDLQI.

► Données à la semaine 52 (phase d'induction + phase d'entretien)

Au cours de cette période, les patients initialement randomisés dans un groupe traitement actif ont poursuivi leur traitement. Parmi les patients du groupe placebo, seuls les patients non répondeurs à la semaine 12 ont intégré la phase d'entretien et ont reçu le sécukinumab. Par conséquent, au cours de cette phase, 56 patients ont reçu le sécukinumab à faible dose, 58 patients ont reçu le sécukinumab forte dose et 41 patients ont reçu l'étanercept.

Chez l'ensemble de patients ayant reçu un traitement par sécukinumab faible ou forte dose, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 80,7 % (92/114).

Ces EI ont été suspectés liés au traitement chez 23,2 % (13/40) des patients du groupe sécukinumab faible dose, 32,8 % (19/40) du groupe sécukinumab forte dose et 34,1 % (14/41) du groupe étanercept.

Les principaux EI suspectés liés au traitement ont été des infections : 16,1 % (9/56) dans le groupe sécukinumab faible toutes durées d'exposition, 17,2 % (10/58) dans le groupe sécukinumab forte dose toute durée d'exposition et de 17,1 % (7/41) dans le groupe étanercept ;

Les EI suspectés liés au traitement les plus fréquents ont été :

- une rhinopharyngite : 5,4 % (3/56) dans le groupe sécukinumab faible dose toutes durées d'exposition, 8,6 % (5/58) dans le groupe sécukinumab forte dose toutes durées d'exposition et 9,8 % (4/58) dans le groupe étanercept ;
- une infection des voies respiratoires supérieures : 5,4 % (3/56) dans le groupe sécukinumab faible dose toutes durées d'exposition, 3,4 % (2/58) dans le groupe sécukinumab forte dose toutes durées d'exposition et 4,9 % (2/41) dans le groupe étanercept.

La majorité des EI ont été légers à modérés.

Des EI graves ont été rapportés chez 8,9 % (5/56) patients du groupe sécukinumab faible dose toutes durées d'exposition, 8,6 % (5/58) du groupe sécukinumab forte dose toutes durées d'exposition, et 12,2 % (5/41) du groupe étanercept. Aucun EI grave n'est survenu chez plus d'un patient.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la période.

9.4.1.3 Etude A2311

Les données de tolérance de cette étude ont porté sur une période de 24 semaines de traitement. Au cours de cette période, 57,1 % (24/42) des patients des groupes sécukinumab faible dose et forte dose ont rapporté au moins un EI.

Ces EI ont été suspectés liés au traitement chez 11,9 % (5/42) patients du groupe sécukinumab faible dose et 16,7 % (7/42) du groupe sécukinumab forte dose.

Les principaux EI suspectés liés au traitement ont été :

- une infection : 11,9 % (5/42) dans le groupe sécukinumab forte dose et aucun patient dans le groupe sécukinumab faible dose, les infections étant des infections des voies aériennes supérieure, une rhinopharyngite, une infection des voies urinaires et une candidose vulvovaginale ;
- un trouble du système sanguin et lymphatique : 7,1 % (3/42) dans chaque groupe tels qu'une leucopénie, une neutropénie ou une éosinophilie.

Les EI ont été légers pour la plupart des patients traités par sécukinumab (40/48), avec la même incidence dans les groupes faible et forte dose. Un seul cas d'EI sévère a été observé dans le groupe forte dose, une rhinopharyngite, qui a été considéré comme liée au traitement mais non grave. Dans le groupe sécukinumab faible dose, un EI grave a été rapporté, une mononucléose infectieuse, qui n'a pas été considéré comme liée au traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 24 semaines de suivi.

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

COSENTYX (sécukinumab) fait l'objet d'un Plan de gestion des risques.

Les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes identifiées dans la version 7.1 du PGR (04/09/2020) sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections Neutropénie Hypersensibilité
Risques importants potentiels	Tumeurs non spécifiées et malignes Idées et comportements suicidaires Événements indésirables majeurs cardio-vasculaires Réactivation hépatite B Maladies inflammatoires chroniques intestinales Interactions avec les traitements vivants
Informations manquantes	Exposition fœtale in utero Données de tolérance au long terme Données d'efficacité au long terme Patients avec insuffisance hépatique sévère Patients avec insuffisance rénale sévère Patients avec insuffisance cardiaque sévère ou hypertension non contrôlée Patients pédiatriques

9.4.3 Données issues des PSUR

Consécutivement à l'évaluation du PSUR couvrant la période du 26/12/2018 au 25/12/2019 par le PRAC, les annexes de l'AMM de Cosentyx ont été mises à jour en date du 17/09/2020 avec l'ajout de 3 nouveaux EI classés comme « fréquents » : fatigue, nausée et céphalée.

9.4.4 Données issues du RCP

« Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans présentant un psoriasis en plaques

La sécurité du sécukinumab a été évaluée dans deux études de phase III chez des patients pédiatriques présentant un psoriasis en plaques. La première étude (étude pédiatrique 1) était une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo portant sur 162 patients âgés de 6 à moins de 18 ans présentant un psoriasis en plaques sévère. La seconde étude (étude pédiatrique 2) était une étude menée en ouvert chez 84 patients âgés de 6 à moins de 18 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Le profil de sécurité observé dans ces deux études était identique à celui rapporté chez les patients adultes présentant un psoriasis en plaques. »

09.5 Résumé & discussion

Dans le psoriasis, COSENTYX (sécukinumab) est actuellement inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques chronique de l'adulte dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM ciblant les formes les plus sévères définies par :

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

Cette population restreinte pour le remboursement est similaire à celle définie par la Commission pour les autres médicaments biologiques dans cette indication chez l'adulte comme chez l'enfant.

La présente demande concerne l'inscription de COSENTYX (sécukinumab) dans son extension d'indication pédiatrique au traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique, soit dès la 2^{ème} ligne de traitement.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Le sécukinumab a été évalué chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques dans deux études cliniques d'efficacité de phase III comparative, randomisées, multicentriques, en groupes parallèles :

- L'étude A2310 versus placebo (analyse principale, en double aveugle) et versus étanercept (analyse secondaire exploratoire, évaluateur masqué uniquement) réalisée chez des enfants à partir de 6 ans et l'adolescent ayant un psoriasis en plaques sévère (PASI \geq 20, IGA mod 2011 = 4 et score surface corporelle atteinte \geq 10 %) ;
- L'étude A2311, ouverte versus un placebo historique (construit à l'aide d'une méta-analyse prédictive basée sur les données de 4 études versus placebo chez l'adulte, de l'étude A2310 et d'études publiées ayant comparé d'autres médicaments biologiques au placebo dans le psoriasis en plaques), réalisée chez des enfants à partir de 6 ans et l'adolescent ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère (PASI \geq 12, score IGA mod 2011 \geq 3 et score de surface corporelle atteinte \geq 10 %). La comparaison au placebo historique a été faite à l'aide d'une analyse bayésienne. La méthodologie peu robuste de cette étude ne permet pas de retenir les résultats versus placebo.

Dans les deux études, les patients traités par sécukinumab ont été randomisés en deux groupes de doses, faible et forte dose. Dans chacun de ces groupes, la dose était déterminée en fonction du poids (randomisation stratifiée selon le poids) selon les strates < 25 kg, 25 à < 50 kg et \geq 50 kg. Dans le groupe faible dose, les doses étaient de 75 mg, 75 mg et 150 mg respectivement dans chacune de ces strates et dans le groupe forte dose, les doses étaient de 75 mg, 150 mg et 300 mg respectivement. Les patients ont reçu une injection sous-cutanée hebdomadaire pendant 4 semaines puis une injection toutes les 4 semaines.

Dans l'étude A2310, les patients traités par étanercept ont reçu une injection hebdomadaire de 0,8 mg/kg en sous-cutané conformément à l'AMM d'ENBREL.

Les études ont comporté une période d'induction de 12 semaines, suivie d'une période d'entretien jusqu'à la semaine 52 et d'une phase d'extension à long terme ouverte (tous les patients de l'étude sont traités par sécukinumab) de 236 semaines pour l'étude A2310 et 208 semaines pour l'étude A2311.

Etude A2310

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du sécukinumab (faible et forte dose) par rapport au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux : réponse PASI 75 et réponse IGA mod 2011 = 0 ou 1 (lésions blanches ou presque blanches) évalués à l'issue de la période d'induction (12 semaines). La réponse PASI 90 était le principal critère de jugement secondaire. La taille de l'effectif de l'étude a été calculé pour démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo non seulement sur les co-critères de jugement principaux mais aussi sur le principal critère de jugement secondaire avec une puissance d'étude > 80 %.

Un total de 162 patients a été inclus, âgés en moyenne de 13,5 ans (77,2 % avaient plus de 12 ans), pesant en moyenne 53,5 kg et ayant un psoriasis sévère (PASI moyen = 28, IGA mod 2011 moyen = 4 pour 99,4 % des patients, score de surface corporelle atteinte = 40 %). La majorité des patients (91,4 %) n'avaient pas d'antécédents de rhumatisme psoriasique associé. Les patients avaient reçu précédemment un traitement systémique dans 53 % des cas.

Le sécukinumab a été supérieur au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux, quelle que soit la dose étudiée :

- pourcentage de réponses PASI 75 à la semaine 12 : 80,1 % dans le groupe faible dose et 80,2 % dans le groupe forte dose versus 14,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$) ;
- pourcentage de réponses IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12 : 69,8 % dans le groupe faible dose, et 62,6 % dans le groupe forte dose, versus 6,3 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$),

De même, la supériorité du sécukinumab a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement secondaire en termes de réponse PASI 90 à la semaine 12 : 71,1 % dans le groupe sécukinumab faible dose et 69,3 % dans le groupe sécukinumab forte dose versus 2,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Etude A2311

Cette étude a inclus 84 patients âgés en moyenne de 12,6 ans, pesant en moyenne 55 kg et ayant un psoriasis modéré à sévère (PASI moyen = 18,9, IGA moyen = 3, score de surface corporelle atteinte = 30 %). Les patients avaient reçu précédemment un traitement systémique dans 41,7 % des cas. Seul un patient avait un rhumatisme psoriasique associé

A titre indicatif, les réponses cliniques obtenues dans les groupes sécukinumab ont été les suivants :

- pourcentage de réponses PASI 75 à la semaine 12 : 92,9 % (39/42) dans les groupes sécukinumab faible et forte dose.
- pourcentage de réponses IGA mod 2011 = 0 ou 1 à la semaine 12 : 78,6 % (33/42) dans le groupe sécukinumab faible dose et de 83,3 % (35 patients) dans le groupe sécukinumab forte dose.
- pourcentage de réponses PASI 90 à la semaine 12 : 69,0 % (29/42) dans le groupe sécukinumab faible dose et de 76,2 % (32/42) dans le groupe sécukinumab forte dose.

Dans les deux études, le suivi ouvert de ces études a suggéré le maintien des réponses cliniques dans les deux groupes de dose de sécukinumab jusqu'à la semaine 52 dans l'étude A2310 et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude A2311. Toutefois, ces données ne sont pas comparatives et doivent être considérées comme exploratoires.

► **Tolérance**

Le profil de tolérance chez l'enfant, avec un recul de 52 semaines, a été similaire à celui observé chez l'adulte. Aucun cas de tumeur ou de décès n'a été rapporté au cours de l'étude. On ne dispose pas actuellement de données à plus long terme.

► **Discussion**

L'étude A2310 a montré l'efficacité du sécukinumab administré selon deux schémas de doses (faible et forte dose), chacun déterminé en fonction du poids, en termes de réponses PASI 75 et IGA mod 2011 = 0 ou 1 (lésions blanchies ou presque blanchies) avec des réponses de l'ordre de 60 à 80 % versus 6 à 15 % dans le groupe placebo. Une différence importante versus placebo a également été démontrée sur un critère plus contraignant, qui devient le standard actuel, la réponse PASI 90, avec un pourcentage de réponse clinique de l'ordre de 70 % pour les 2 schémas de doses versus 2,5 % avec le placebo. Ces quantités d'effet sont d'autant plus importantes que cette étude a inclus des patients avec une forme sévère de psoriasis en plaques (PASI moyen = 28).

Les données obtenues au cours de la phase d'entretien ont suggéré des réponses cliniques jusqu'à la semaine 52 dans l'étude A2310 et jusqu'à la semaine 24 dans l'étude A2311. Les données d'efficacité à plus long terme des phases d'extension de ces études sont attendues.

Contrairement aux données disponibles chez l'adulte, on ne dispose pas de données robustes pour évaluer la qualité de vie dans la population pédiatrique or la qualité de vie est un critère de jugement important dans la mesure où elle est fortement impactée par le psoriasis en plaques, en particulier dans les formes sévères.

On regrette l'inclusion dans l'étude A2310 d'un groupe étanercept sans qu'une comparaison formalisée n'ait été prévue versus sécukinumab. De ce fait, on ne dispose pas d'étude versus comparateur actif alors qu'elle était faisable, ce qui est regrettable. Chez l'adulte, la supériorité du sécukinumab par rapport à l'ustekinumab avait été démontrée.

Les données de tolérance, avec un recul de 52 semaines, ont montré chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent un profil de tolérance similaire à celui observé chez l'adulte, marqué principalement par la survenue d'infections, une rhinopharyngite en particulier. Les phases d'entretien et d'extension de ces études devraient fournir des données à plus long terme (jusqu'à 4 ans), notamment pour

évaluer les risques de survenue de tumeurs et d'impact sur l'immunité de même que les risques spécifiques à l'enfant concernant leur développement et leur croissance.

Deux schémas de doses ont été utilisés, faible et forte dose, pour lesquels dans chacun des groupes, la dose a été déterminée en fonction du poids du patient. Les doses administrées étaient de 75 mg, 150 mg ou 300 mg. Ces trois doses ont été validées par l'AMM.

Malgré la sévérité de la maladie pour les patients inclus dans ces études, en particulier dans l'étude A2310, 50 à 60 % des patients étaient en échec des traitements topiques et n'avaient pas eu d'antécédent de traitements systémiques conventionnels contrairement à la stratégie thérapeutique actuelle en vigueur et au périmètre de remboursement des médicaments biologiques dans le psoriasis en plaques de l'enfant (et de l'adulte). Il convient de noter que seuls 3 patients français ont été inclus dans l'étude A2310 et aucun dans l'étude A2311. Une pratique clinique différente de la pratique française dans les pays où ces études ont été réalisées pourrait expliquer cet écart par rapport à la stratégie validée en France. Bien que le laboratoire demande l'inscription dans la totalité de l'indication de l'AMM (patients candidats à un traitement systémique), il considère que le sécukinumab est un traitement systémique de deuxième intention, c'est-à-dire après échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie.

Compte tenu des données d'efficacité, montrant une efficacité versus placebo mais sans comparaison robuste à un traitement actif, des données de tolérance à court terme similaires à celles rapportées chez l'adulte, de l'absence de données démonstratives sur la qualité de vie et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie par aux alternatives disponibles n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, COSENTYX (sécukinumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

09.6 Programme d'études

9.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Psoriasis		
CAIN457A2323 ALLURE	Etude versus placebo, de 52 semaines, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant pour objectif de démontrer l'efficacité, la tolérance et la sécurité de l'injection sous-cutanée de sécukinumab 300 mg avec une seringue préremplie de 2 ml chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.	Fin de l'étude : juin 2018
CAIN457A2325 MATURE	Etude de phase IIIb versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sécukinumab 300 mg en auto-injecteur (AI) prérempli de 2 ml chez des patients avec psoriasis en plaques modéré à sévère.	Fin de l'étude : juillet 2020
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 plaques modéré à sévère, d'un poids \geq 90 kg au moment de la randomisation.	Fin de l'étude : juillet 2020
CAIN457A2403 ARROW	Etude versus traitement actif de 16 semaines, ouverte, randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, ayant pour objectif de démontrer la supériorité du sécukinumab 300 mg sous-cutané versus guselkumab 100 mg sous-cutané, chez des patients ayant un psoriasis en plaques réfractaire à un traitement par ustekinumab.	Fin de l'étude : janvier 2020

9.6.2 Dans d'autres indications

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 de l'étude : septembre 2022
CAIN457HDE01 AScalate	Etude multicentrique, randomisée, ouverte évaluant l'efficacité d'une stratégie traitement à la cible avec le sécukinumab en tant que 1 ^{er} biologique versus le standard de prise en charge jusqu'à 36 semaines chez des patients ayant une Spondyloarthrite axiale active.	Fin de l'étude : juin 2022
Spondyloarthrite axiale (spondyloarthrite axiale non radiographique et spondylarthrite ankylosante) et périphérique		
CAIN457F3301 ACHILLES	Etude multicentrique, randomisée en double aveugle, 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).	Non précisé
Rhumatisme psoriasique		
CAIN457F2366 EXCEED 1	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, 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, versus placebo, de 52 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance du sécukinumab 150 mg et 300 mg 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).	Non précisé
CAIN457P12302 INVIGORATE 2	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, en groupes parallèles, de 52 semaines, ayant pour objectif 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.	Fin de l'étude : mai 2022
Spondylarthrite ankylosante (Spondyloarthrite axiale radiographique)		
CAIN457H3301 SKIPPAIN	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, 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, 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 une période ouverte de 16 semaines initiales de traitement par sécukinumab 150 mg.	Fin de l'étude : Mai 2021

CAIN457K2340 SURPASS	Etude randomisée, en aveugle partiel, 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 sécurité, la tolérance et l'efficacité jusqu'à 2 ans chez des patients ayant une spondyloarthrite ankylosante active.	Fin de l'étude : décembre 2021
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, 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.	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, 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 une hidradénite suppurée modérée à sévère.	Fin de l'étude : septembre 2021 (report probable)
CAIN457M2302 SUNRISE	Etude versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, 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 une hidradénite suppurée modérée à sévère.	Fin de l'étude : septembre 2021 (report probable)
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 une hidradénite suppurée modérée à sévère.	Fin de l'étude : janvier 2025
Lupus rénal		
CAIN457Q12301 SELUNE	Etude de phase III, d'une durée de 2 ans, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, 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 de l'étude : décembre 2025

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux.

Le traitement fait appel dans les formes résistantes aux traitements locaux, aux traitements systémiques non biologiques (rétinoïdes, ciclosporine, méthotrexate) et à la photothérapie. Seul le calcitriol a une AMM chez l'enfant parmi les analogues de la vitamine D3 et la ciclosporine et le méthotrexate ont une AMM uniquement chez l'adulte. La toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant. La prescription de l'acitrétine fait l'objet d'un plan de prévention des grossesses.

En cas d'échec à ces traitements de deuxième intention, les anti-TNF α (étanercept et adalimumab) ou les anti-interleukines (l'ustekinumab ou le sécukinumab) sont utilisés. L'étanercept (ENBREL) et l'ustekinumab (STELARA) ont l'AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans.

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

Place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique :

Comme les autres biothérapies disposant d'une AMM dans le psoriasis pédiatrique et comme chez l'adulte, la Commission considère que la place de COSENTYX (sécukinumab) chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent, se situe en deuxième intention uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

En dehors de ces situations, il n'a pas de place dans la prise en charge

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le sécukinumab administré par voie sous-cutanée (voir rubrique 4.4 du RCP) mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

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

► Les spécialités COSENTYX 150 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli et poudre pour solution injectable ont un effet symptomatique suspensif.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important. On ne dispose néanmoins pas de données à long terme.

► Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses chez l'enfant et l'adolescent (étanercept, adalimumab et ustekinumab).

► Chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent, ces spécialités sont des traitements systémiques de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

En dehors de ces situations, ces spécialités n'ont pas de place.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de l'altération importante de la qualité de vie,
- de sa faible prévalence chez l'enfant,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de l'efficacité démontrée vers placebo mais de l'absence de données comparatives robustes versus les alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie,

COSENTYX (sécukinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COSENTYX 150 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue préremplie ou stylo prérempli et poudre pour solution injectable, est important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :

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

Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

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 uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par :

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

et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration, dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo avec une différence cliniquement pertinente à la semaine 12 en termes de réponse PASI 75 (différence absolue de l'ordre de 65 % quelle que soit la dose) et IGA mod 2011 = 0 ou 1 (différence absolue de l'ordre de 64 % pour le groupe faible dose et de 56 % pour le groupe forte dose) (co-critères de jugements principaux),
- du profil de tolérance à court terme globalement similaire à celui observé chez l'adulte,

mais tenant compte :

- des données uniquement exploratoires versus ENBREL (étanercept) et de l'absence de comparaison aux autres alternatives disponibles, HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab),
- des incertitudes sur la tolérance à long terme compte tenu du recul limité à 52 semaines,

la Commission de la Transparence considère que la spécialité COSENTYX 150 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli et poudre pour solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.

011.3 Population cible

Population cible dans le psoriasis en plaques de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent ayant une forme chronique sévère définie par :

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

Les études européennes les plus récentes menées en Angleterre, en Allemagne et en Italie estiment la prévalence du psoriasis chez l'enfant entre 0,22 % et 0,7 % avant l'âge de 18 ans^{9,10,11,12,13}. La prévalence du psoriasis chez l'enfant augmente avec l'âge (0,1 % à l'âge de 1 an et 0,8 % à l'âge de 18 ans)¹².

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence moyenne du psoriasis chez les 6 à 17 ans est de l'ordre de 0,35 %¹² soit une population de 33 335 enfants en France (données INSEE 2020, 6-17 ans : 9,52 millions).

Le psoriasis en plaques concernerait 55 à 70 %^{14, 15, 16, 17} des cas de psoriasis, soit 18 334 à 23 335 enfants de 6 -17 ans atteints de psoriasis en plaques.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer chez l'enfant la prévalence du psoriasis en plaques sévère défini par un échec aux traitements systémiques non biologiques ou de la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Cependant, il peut être admis d'une part, que les formes sévères sont minoritaires, de l'ordre de 5 % (20 % de formes modérées et sévères selon des données de la littérature^{18, 19}, et 2,3 % des patients sous traitements systémiques dans l'étude épidémiologique anglaise) soit 917 à 1167 enfants de 6-17 ans.

D'autre part, selon l'avis d'expert, chez l'adolescent (avis du 22 juin 2016), et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, la population des patients en échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie représenterait 50 à 60 % des enfants ayant une forme sévère.

Par ailleurs, dans une enquête réalisée chez plus de 40 000 patients atteints de psoriasis (88 % de psoriasis en plaques), dont 1 % de moins de 18 ans¹⁷, environ 50 % des patients étaient peu ou pas satisfaits de leur traitement, ce pourcentage pouvant s'élever à près de 80 % de patients non satisfaits de leur traitement chez les patients ayant une forme sévère.

En appliquant une fourchette de 50-80 % de patients non satisfaits de leur traitement à la population des enfants de 6-17 ans ayant un psoriasis en plaques sévère, il peut être estimé que la population cible serait d'environ 459 à 934 patients.

Population cible dans les autres formes de psoriasis en plaques chronique chez l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent :

Sans objet.

⁹ Augustin M, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015;231:35-40.

¹⁰ Cantarutti A, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatric Dermatology*. 2015;32:668-78.

¹¹ Gelfand JM, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of Dermatology* 2005;141:1537-41.

¹² Augustin M, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology* 2010;162:633-636.

¹³ Matusiewicz D, et al. Childhood psoriasis-an analysis of German health insurance data. *Pediatric Dermatology* 2014;31:8-13.

¹⁴ Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatrics International* 2006;48:526-30

¹⁵ Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Internat J Dermatol* 2004;43:654-58

¹⁶ Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. *JEAVD* 2007;21:762-65

¹⁷ Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. *Nouvel. Dermatol* 2004;23:13-6

¹⁸ Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S57-61

¹⁹ Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4

012 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La présentation en poudre pour solution injectable est adaptée aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Les présentations en seringue préremplie et en stylo prérempli sont adaptées uniquement à l'administration d'une dose de 150 ou 300 mg. Toutefois, des présentations plus adaptées à la posologie de 300 mg, en seringue préremplie et en stylo prérempli dosés à 300 mg, ont obtenu une AMM le 20 novembre 2020 et sont en cours d'évaluation à la Commission de la Transparence.

La Commission note, par ailleurs, qu'une demande d'AMM pour une présentation en seringue préremplie dosée à 75 mg a été déposée à l'EMA en septembre 2020. Elle encourage la mise à disposition de cette présentation.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande le statut de médicament d'exception dans l'extension d'indication.

013 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 août 2020 Date d'examen : 2 décembre 2020 Date d'examen des observations : 20 janvier 2021
Parties prenantes	Oui (association France Psoriasis)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boite de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 300 106 0 0) Boite de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 300 106 1 7) <u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boite de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 300 106 2 4) Boite de 2 stylos préremplis (CIP : 34009 300 106 3 1) <u>COSENTYX 150 mg, poudre pour solution injectable</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 300 105 9 4)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale (procédure d'octroi)</u> : 15/01/2015 (psoriasis en plaques chez l'adulte) <u>Extensions d'indications</u> : 19/11/2015 : rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante 28/04/2020 : spondyloarthrite axiale non radiographique 31/07/2020 : psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent Plan de Gestion des Risques européen.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé (Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie) Médicament d'exception
Code ATC	L04AC10

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire