



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 FEVRIER 2021

sécukinumab

COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans :

- le rhumatisme psoriasique actif (pour plus de précisions cf. AMM) ;
- les spondyloarthrites axiales (spondylarthrite ankylosante active et spondyloarthrite axiale non radiographique active) (pour plus de précisions cf. AMM) ;
- le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, 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 par une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Avis défavorable au remboursement dans les autres formes de psoriasis en plaques.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités COSENTYX 150 mg (sécukinumab) apportées entre le 23 octobre 2018 et le 22 juillet 2020.

Ces modifications comportent notamment :

- L'ajout d'une nouvelle posologie dans la spondylarthrite ankylosante permettant d'augmenter de 150 mg à 300 mg la dose mensuelle en traitement d'entretien en fonction de la réponse clinique. Celle-ci a été validée sur la base des résultats de l'étude MEASURE 3 dont les résultats ont été intégrés au RCP dans la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ». Cet avis analyse ces nouvelles données afin de déterminer si elles sont de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission. A noter que le laboratoire n'a présenté aucune revendication en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR) sur la base de ces données.
- L'actualisation de la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » consécutive à une évaluation du PRAC, concernant le risque d'exacerbation des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Pour rappel, COSENTYX (sécukinumab) n'a pas d'AMM dans les MICI.
- Les modifications relatives à l'extension d'indication dans la spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr) (AMM du 28/04/2020). Cette extension d'indication a été examinée par la Commission de la Transparence qui a conclu à un avis favorable au remboursement dans cette indication selon le libellé de l'AMM (avis du 16/09/2020).

02 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

	Etude MEASURE 3 ¹ Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02008916
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab 150 mg ou 300 mg en traitement d'entretien par rapport au placebo à la semaine 16 en termes de réponse ASAS20 ² chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante (SA) modérée à sévère active malgré un traitement en cours ou un antécédent de traitement par AINS, csDMARD et/ou anti-TNF.
Type de l'étude	Etude de phase III versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.

1

Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E : MEASURE 3 study group. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. ACR Open Rheumatol. 2020 Feb;2(2):119-127.

² **Réponse ASAS 20 (Assessment in Spondyloarthritis International Society)** : Amélioration ≥ 20 % et amélioration ≥ 1 point sur une échelle de 10 points dans au moins 3 des 4 domaines du score ASAS et sans aggravation ≥ 20 % et ≥ 1 point dans le 4^{ème} domaine.

Les 4 domaines sont :

- activité de la pathologie : évaluation de l'activité de la pathologie par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique EVA 0-100 (Patient's Global Assessment of disease activity VAS score)
- douleur : évaluée par une échelle visuelle analogique (EVA 0 -100) de la douleur dorsale (Total Back Pain VAS score)
- capacité fonctionnelle : évaluée par le score BASFI (échelle de 0-100)
- inflammation : évaluée par le score moyen des items 5 et 6 du BASDAI (EVA de 0-100), sans aggravation dans le 4^{ème} domaine.

Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 1 ^{ère} patient inclus le 14/01/2014 - dernier patient à la dernière visite le 11/12/2017 Etude réalisée dans 54 centres dans 10 pays (aucun patient français)
Principaux critères d'inclusion	▪ âge ≥ 18 ans ▪ SA modérée à sévère selon les critères de New York modifié documentée par examen radiologique ▪ Antécédent de SA active répondant aux critères suivants : - BASDAI³ total ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10 - Douleur rachidienne évaluée par la question 2 du BASDAI ≥ 4 (0 – 10) - Douleur dorsale totale évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 40 mm (0-100 mm) ▪ Maladie active malgré un traitement en cours ou un précédent traitement par AINS⁴, DMARD⁵ et/ou anti-TNF⁶ selon les critères détaillés dans le protocole. ▪ Les patients sous MTX (7,5 ou 25 mg/semaine) ou sulfasalazine (≤ 3 g/jour) étaient autorisés à poursuivre leur traitement et devaient avoir pris celui-ci depuis au moins 3 mois et à une dose stable depuis au moins 4 semaines avant la randomisation. ▪ Traitement par acide folique stable pour les patients traités par méthotrexate (MTX) ▪ Les patients sous DMARD autre que le MTX ou la sulfasalazine devaient arrêter le DMARD 4 semaines avant la randomisation, excepté le léflunomide qui devait être arrêté 8 semaines avant la randomisation à moins qu'un sevrage par chloestyramine n'ait été fait. ▪ Les patients traités par corticoïdes devaient avoir un traitement stable à une dose ≤ 10 mg/jour de prednisolone ou équivalent au moins 2 semaines avant la randomisation. ▪ Les patients ayant reçu un anti-TNF étaient autorisés à entrer dans l'étude après une période de wash-out appropriée avant la randomisation (4 semaines pour l'éta nercept, 8 semaines pour l'infliximab, 10 semaines pour l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab).
Principaux critères de non-inclusion	Notamment : ▪ Examen radiographique ou IRM mettant en évidence une infection ou un processus de cancérisation dans les 3 mois de sélection et évalué par un médecin ; ▪ Ankylose totale du rachis ; ▪ Prise d'opioïdes forts (par exemple méthadone, hydromorphone, morphine ; ▪ Antécédent d'exposition au sécukinumab ou autre médicament biologique ciblant directement l'IL-17 ou le récepteur de l'IL-17 ; ▪ Utilisation d'un médicament à l'étude et/ou d'un dispositif au cours des 4 semaines de randomisation, ou une période de 5 demi-vies du médicament évalué ; ▪ Antécédent d'hypersensibilité au médicament étudié ou ses excipients ou à un médicament de classes chimiques similaires ; ▪ Toute injection intramusculaire de corticoïde dans le 2 semaines avant randomisation ; ▪ Toute thérapie par injection intra-articulaire (par exemple les corticoïdes) dans les 4 semaines avant la randomisation ; ▪ Traitement antérieur par thérapie induisant une déplétion cellulaire incluant mais non limitée à l'antigène CD20 ; ▪ Maladies inflammatoires actives autres que la SA.
Schéma de l'étude	Après randomisation dans les 3 groupes sécukinumab 150 mg, sécukinumab 300 mg et placebo, les patients ont été traités pendant 16 semaines selon le schéma d'administration détaillés à la rubrique suivante (traitement d'induction en injection intraveineuse puis traitement d'entretien en injection sous-cutanée). Après la semaine 16, les patients des groupes sécukinumab 150 mg et 300 mg devaient poursuivre leur traitement jusqu'à la semaine 156. Les patients du groupe placebo ont quant à eux été randomisés pour recevoir le sécukinumab 150 mg ou

³ **BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)** : Indice composite qui évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 100 mm (extrême) sur une EVA. Le score total est la moyenne des 6 questions. Il varie entre 0 et 100 mm ou entre 0 et 10 cm. La différence minimale cliniquement pertinente est de 10 mm ou 1 cm.

⁴ AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

⁵ DMARD : *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug*

⁶ Anti-TNF : *anti-Tumor Necrosis Factor*

	300 mg jusqu'à la semaine 156. L'aveugle était maintenu jusqu'à la semaine 52 puis les patients ont été traités en ouvert jusqu'à la semaine 156.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir : ▪ Sécukinumab 150 mg : sécukinumab 10 mg/kg par voie intraveineuse (IV) aux semaines 0, 2 et 4 puis sécukinumab 150 mg par voie sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines à partir de la semaine 8 jusqu'à la semaine 156. ▪ Sécukinumab 300 mg : sécukinumab 10 mg/kg IV aux semaines 0, 2 et 4 puis sécukinumab 300 mg SC toutes les 4 semaines à partir de la semaine 8 jusqu'à la semaine 156. ▪ Placebo : administré selon de même rythme que dans les groupes sécukinumab jusqu'à la semaine 16. Traitements concomitants : (si utile à partir de la semaine 20) L'utilisation de traitement de secours n'était pas autorisée avant la semaine 20. Après cette date, toute utilisation d'un tel traitement devait être documentée. Au cours de l'étude, les patients pouvaient recevoir du méthotrexate (7,5-25 mg/semaine et à dose stable jusqu'à la semaine 52), de l'acide folique (pour les patients recevant le méthotrexate), la sulfasalazine (≤ 3 g/j et à dose stable jusqu'à la semaine 52), des corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/j de prednisone ou équivalent, une réduction de dose était autorisée après la semaine 20), des corticoïdes intra-articulaires (uniquement après la semaine 20 et pas plus d'une articulation par période de 24 semaines), des AINS, des opioïdes de faibles puissance ou du paracétamol (autorisés, mais avec restriction dans les 24h précédent une visite pour évaluation de la maladie).
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs ASAS 20 à S16 (ITT)
Critères de jugement secondaires	▪ Pourcentage de répondeurs ASAS 40⁷ à S16 ▪ Variation du taux hsCRP⁸ à S16 par rapport à l'inclusion ▪ Pourcentage de répondeurs ASAS 5/6⁹ à S16 ▪ Variation du score BASDAI (0-100) à S16 par rapport à l'inclusion ▪ Pourcentage de rémissions partielles à S16 selon le score ASAS
Taille de l'échantillon	Sur la base d'une réponse de 20 % en termes d'ASAS 20 après 14 semaines dans le groupe placebo et de 60 % dans le groupe sécukinumab, avec une puissance de 99 % et un risque alpha de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 74 patients/groupe. Sur la base d'une réponse de 15 % en termes d'ASAS 40 dans le groupe placebo et d'une différence attendue versus sécukinumab de 32 % (soit une réponse de 47 % sous sécukinumab), 74 patients/groupe devaient permettre d'avoir une puissance d'étude de 97 % sur ce critère de jugement. Sur la base d'une différence de 1,2 mg/dl ($\pm 1,45$) sur la variation du taux de CRP, 74 patients/groupe devaient permettre de détecter une différence similaire avec une puissance de 99 %. Sur la base d'une réponse de 49 % en termes de réponse ASAS 5/6 avec le sécukinumab et de 13 % avec le placebo, 74 patients/groupe devaient permettre de détecter une différence significative avec une puissance de 99 %. Sur la base d'une différence de 1,8 ($\pm 2,8$) en termes de score BASDAI entre le sécukinumab et le placebo, 74 patients/groupe devaient permettre de détecter une différence significative avec une puissance de 94 %.

⁷ **ASAS 40** : amélioration ≥ 40 % et ≥ 2 points sur une échelle de 10 points dans au moins 3 des 4 domaines et absence d'aggravation dans le domaine restant.

⁸ **hsCRP (High Sensitive C-Reactive Protein)** : mesure de l'inflammation. Sa distribution n'étant pas normale, l'analyse a été faite en calculant le ratio du $\log_e$ de la valeur du traitement versus la valeur à l'inclusion (valeur post-inclusion/valeur à l'inclusion plus transformation en $\log_e$) pour normaliser la distribution du hsCRP à chaque évaluation.

⁹ **ASAS 5/6** : amélioration ≥ 20 % dans 5 des 6 domaines comportant les quatre domaines du critère ASAS (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité, inflammation), plus la mobilité (évaluée par le BASMI) et l'inflammation (évaluée par la mesure du taux de CRP). A la différence des scores ASAS 20, 50 ou 70 basés uniquement sur le ressenti du patient, et donc strictement subjectifs, le score ASAS 5/6 comporte deux critères objectifs (BASMI et CRP).

	Sur la base d'une réponse de 20,7 % en termes de rémission partielle selon le score ASAS avec le sécukinumab et de 3,7 % avec le placebo, 74 patients/groupe devaient permettre de détecter une différence significative avec une puissance de 79 %.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Population d'analyse</u> Population en intention de traiter (ITT)_: tous les patients randomisés à qui un traitement a été alloué. Population de tolérance : ensemble des patients qui ont reçu au moins une dose de traitement. <u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés ont été analysés selon une séquence hiérarchique maintenant une erreur de type alpha à 5 % avec une erreur de type 1 bilatérale $\alpha/2=0,025$ pour chaque dosage. Les hypothèses nulles (absence de différence significative entre le sécukinumab et le placebo) pour chacun des critères et chacune des doses sont numérotées de H1 à H12 en fonction de la séquence hiérarchique des critères de jugement : 1. Pourcentage de répondeurs ASAS 20 à S16 (ITT) – 150 mg (H1) et 300 mg (H2) 2. Pourcentage de de répondeurs ASAS 40 à S16 – 150 mg (H3) et/ou 300 mg (H4) 3. Variation du score hsCRP à S16 par rapport à l'inclusion : 150 mg (H5) et/ou 300 mg (H6) 4. Pourcentage de répondeurs ASAS 5/6 à S16 – 150 mg (H7) et/ou 300 mg (H8) 5. Variation du score BASDAI à S16 par rapport à l'inclusion – 150 mg (H9) et/ou 300 mg (H10) 6. Pourcentage de rémissions partielles à S16 selon le score ASAS – 150 mg (H11) et/ou 300 mg (H12). Les hypothèses nulles H1 et H2 concernant la comparaison au placebo des deux doses de sécukinumab pour le critère de jugement principal ont été testées simultanément ($\alpha/2$). Ensuite, sur la base du rejet (en bilatéral) de l'une des hypothèses nulles ou les deux (H1 et H2), le 1^{er} critère de jugement secondaire de la hiérarchie pouvait être testé pour chaque dose (H3 et/ou H4). La procédure continuait (sous réserve du rejet des hypothèses nulles) jusqu'au rejet de H11 et/ou H12, alors les $\alpha/2$ respectifs étaient réalloués à l'autre séquence hiérarchiques des hypothèses de l'autre groupe de dose de sécukinumab, s'il elles n'avaient pas déjà été rejetées au risque $\alpha/2$. Aucune comparaison entre les groupes sécukinumab 150 mg et 300 mg n'était prévue au protocole. <u>Gestion des données manquantes</u> Les analyses principales sur tous les critères binaires (e.g. ASAS20, ASAS40, ASAS5/6...) étaient menées selon une approche conservatrice en imputation non répondeur (NRI) jusqu'à la semaine 52. Pour les critères évaluant des variables continues (score BASDAI, CRPhs), les données manquantes étaient analysées selon un modèle mixte en mesures répétées (MMRM) jusqu'à la fin du suivi.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 226 patients ont été randomisés dans l'étude dont :

- Sécukinumab 150 mg : 74 patients
- Sécukinumab 300 mg : 76 patients
- Placebo : 76 patients

Ces effectifs ont également constitué ceux de la population ITT.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

Les patients, âgés de 42,5 ans en moyenne, étaient principalement des hommes (60 %).

Le score BASDAI moyen était de 6,94 et le score BASFI moyen de 6,50. Le taux moyen d'hsCRP était de 13,57mg/l.

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante datait de 5,5 ans en moyenne.

La majorité des patients (87,2 %) n'utilisait ni le MTX au moment de l'inclusion, ni la sulfazalazine (76,5 %) ou les corticoïdes (87,2 %). La majorité des patients (76,5 %) étaient naïfs d'anti-TNFα. Selon les critères de New York modifiés (mNYC) pour la spondylarthrite :

- 99,6 % des patients avait une douleur dorsale basse depuis au moins 3 mois, améliorée par l'exercice et non soulagée par le repos (mNYC1) ;
- 82,3 % des patients avaient une limitation de la mobilité de la colonne vertébrale dans les plans sagittal et frontal (mNYC2) ;
- 19,0 % avaient une sacro-illite unilatérale de stade 3-4 à la radiographie (mNYC4) ;
- 88,1 % des patients avaient une sacro-illite bilatérale de stade 2-4 à la radiographie (mNYC5).

► Analyse hiérarchisée des critères de jugement

Selon la séquence hiérarchique prévue au protocole, une différence significative entre le sécukinumab et le placebo a été mise en évidence pour l'ensemble des critères de jugement et les deux doses de traitement (150 mg et 300 mg), excepté pour le dernier critère de la hiérarchie pour la dose 150 mg (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés (ITT)

Critères de jugement hiérarchisés	Placebo N = 76	Sécukinumab 150 mg N = 74	Sécukinumab 300 mg N = 76
Réponse ASAS 20 à S16, % (p vs placebo)	36,8	58,1 (0,0102)	60,5 (0,0075)
Réponse ASAS 40 à S16, % (p vs placebo)	21,1	40,5 (0,00102)	42,1 (0,0102)
Rapport des taux l'hsCRP ¹⁰ à S16/hsCRP à l'inclusion (p vs placebo)	1,09	0,55 (0,0102)	0,18 (0,0102)
Réponse ASAS 5/6 à S16, % (p versus placebo)	14,5	41,9 (0,0102)	39,5 (0,0102)
Variation du score BASDAI total à S16 par rapport à l'inclusion (p versus placebo)	-1,45	-2,28 (0,0347)	-2,69 (0,0102)
Rémission partielle selon le score ASAS à S16, % (p vs placebo)	1,3	9,5 NS	21,1 0,0102

► Analyse exploratoire en termes de réponse ASAS 20 à la semaine 52

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de répondeurs ASAS 20 a été de 58,1 % dans le groupe sécukinumab 150 mg et de 68,4 % dans le groupe sécukinumab 300 mg.

► Tolérance

Semaine 16 :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 45,9 % et 44,7 % respectivement dans les groupes sécukinumab 150 mg et 300 mg et de 44,0 % dans le groupe placebo.

Les EI ont été considérés comme possiblement liés au traitement chez 21,6 % et 26,1 %, respectivement, dans les groupes sécukinumab 150 mg et 300 mg et chez 22,7 % des patients du groupe placebo.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été :

- une rhinopharyngite (sécukinumab 150 mg et 300 mg : 6,8 % et 2,6 % ; placebo : 2,7 %)
- une pharyngite (sécukinumab 150 mg et 300 mg : 0 % et 3,9 % ; placebo : 0 %)
- une céphalée (sécukinumab 150 mg et 300 mg : 5,4 % et 3,9 % ; placebo : 4,0 %)

Ensemble de la période de traitement (Semaine 52) :

La durée médiane d'exposition était de 432,0 jours dans le groupe sécukinumab 150 mg et de 426,0 jours dans le groupe sécukinumab 300 mg. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI

¹⁰ Log_e (valeur post-inclusion/valeur à l'inclusion)

chez les patients traités par sécukinumab depuis l'inclusion ou à partir de la semaine 16 a été de 81,8 % (90/110) dans le groupe sécukinumab 150 mg et 73,5 % (83/113) dans le groupe sécukinumab 300 mg.

Ces EI ont été considérés comme possiblement liés au traitement par l'investigateur chez les patients traités par sécukinumab depuis l'inclusion ou à partir de la semaine 16 chez 36,4 % (40/110) des patients du groupe sécukinumab 150 mg et 37,2 % (42/113) des patients du groupe sécukinumab 300 mg.

Les EI possiblement liés au traitement les plus fréquents ont été des infections (20,0 % dans le groupe sécukinumab 150 mg et 25,7 % dans le groupe sécukinumab 300 mg). Il s'agissait principalement de :

- une rhinopharyngite : 8,2 % dans le groupe sécukinumab 150 mg et 4,4 % dans le groupe sécukinumab 300 mg ;
- une infection des voies respiratoires : 5,5 % et 5,3 % respectivement ;
- une pharyngite : 0 % et 3,5 % respectivement ;
- une infection urinaire : 0,9 % et 2,7 % respectivement ;
- une pharyngo-amygdalite : 0 % et 2,7 % respectivement ;
- une céphalée : 7,3 % et 5,3 % ;
- une hypercholestérolémie : 2,7 % et 1,8 respectivement.

La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée. Deux cas graves ont été rapportés : une aggravation de la spondylarthrite dans le groupe sécukinumab 300 mg et une infection urinaire dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 52 semaines de traitement.

► Conclusion

L'étude MEASURE-3 est une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique qui a évalué l'efficacité et la tolérance de deux doses d'entretien mensuelles de sécukinumab (150 et 300 mg) chez des patients ayant une spondylarthrite ankylosante modérée à sévère active malgré un traitement en cours ou un antécédent de traitement par AINS, csDMARD et/ou anti-TNF, soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement. A noter que seulement 23,5 % étaient en échec d'un traitement par anti-TNF, soit en 3^{ème} ligne et plus, conformément aux recommandations d'utilisation de la Commission.

Les résultats ont permis de confirmer l'efficacité du sécukinumab 150 mg et de démontrer l'efficacité du sécukinumab 300 mg par rapport au placebo en termes de réponse ASAS 20 (critère de jugement principal) et sur différents critères de jugement secondaires hiérarchisés (réponse ASAS 40, réponse ASAS 5/6, hsCRP, BASDAI) et, pour la seule dose de sécukinumab 300 mg, en termes de rémission partielle selon le score ASAS (dernier critère de la séquence hiérarchique).

Le profil de tolérance du sécukinumab 300 mg a été comparable à celui connu pour la dose 150 mg, et marqué principalement par des infections, notamment des rhinopharyngites.

A noter enfin que cette étude n'avait ni pour objectif de comparer les doses de sécukinumab 150 et 300 mg, ni d'évaluer le passage de la dose à 150 mg à la dose de 300 mg en cas de réponse clinique insuffisante comme le préconise le RCP.

03 MODIFICATIONS APPORTEES AU RCP (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- « 4.1. Indications thérapeutiques » : 28/04/2020
- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : 21/10/2019 et 28/04/2020
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : 22/07/2020
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : 28/04/2020
- « 4.8. Effets indésirables » : 22/08/2019 et 16/09/2019, 21/10/2019 et 28/04/2020
- « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : 21/10/2019 et 28/04/2020

Le tableau comparatif des modifications du RCP est présenté en annexe.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte des résultats de l'étude MEASURE 3, ayant conduit à l'ajout dans la rubrique Posologie de la dose de 300 mg dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, et des autres modifications du RCP qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 05/10/2016, du 20/04/2016 et du 11/05/2016).

05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 3 février 2021
Présentations concernées	<u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> Boîte de 2 seringues préremplies (CIP : 34009 300 106 1 7) Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 300 106 0 0) <u>COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> Boîte de 2 stylos préremplis (CIP : 34009 300 106 3 1) Boîte de 1 stylo prérempli (CIP : 34009 300 106 2 4)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<u>Date initiale</u> : 15 janvier 2015 (procédure centralisée - psoriasis en plaques de l'adulte) <u>Extensions d'indications</u> : 19 novembre 2015 : rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante 28 avril 2020 : spondyloarthrite axiale non radiographique 31 juillet 2020 : psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent (ultérieur aux modifications du RCP examinées) Plan de Gestion des Risques européen.
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

06 ANNEXE

Tableau comparant les versions du RCP de COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli du 23/10/2018 et du 22/07/2020

*Cosentyx 150 mg solution injectable, en stylo prérempli : texte spécifique à cette forme pharmaceutique en grisé

	Ancien libellé (RCP du 23/10/2018)	Nouveau libellé (du 22/07/2020)
	▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.	▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	[...] *Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. Le sécukinumab est un anticorps de classe IgG1/k produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	[...] *Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. Le sécukinumab est un anticorps de classe IgG1/k produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	Solution injectable en seringue préremplie (injection) Solution injectable en stylo prérempli (stylo SensoReady). La solution est claire et incolore à jaune pâle.	Solution injectable en seringue préremplie (injection) Solution injectable en stylo prérempli (stylo SensoReady). La solution est claire et incolore à jaune pâle.
4.1 Indications thérapeutiques	<u>Psoriasis en plaques</u> Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. <u>Rhumatisme psoriasique</u> Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate (voir rubrique 5.1). <u>Spondylarthrite ankylosante</u> Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	Psoriasis en plaques Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. <u>Rhumatisme psoriasique</u> Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate (voir rubrique 5.1). <u>Spondyloarthrite axiale (SpAax)</u> 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).
4.2 Posologie et mode d'administration	[...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. <u>Spondylarthrite ankylosante</u> La dose recommandée est de 150 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis tous les mois en traitement d'entretien. [...] <u>Mode d'administration</u> Cosentyx est destiné à être administré par injection sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les zones de peau lésées par le psoriasis ne doivent pas être utilisées comme sites d'injection.	[...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. <u>Spondyloarthrite axiale (SpAax)</u> Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique) La dose recommandée est de 150 mg par en injection sous-cutanée avec une dose initiale, administrée aux Semaines semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'entretien d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien d'initiation. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. <u>Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)</u> La dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. [...] <u>Mode d'administration</u> Cosentyx est destiné à être administré par injection sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les zones de peau lésées par le psoriasis ne doivent pas être utilisées comme sites d'injection. La solution/la seringue ne doit pas être agitée.

	[...]	[...]
4.3 Contre-indications	Réactions d'hypersensibilité sévères à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique 4.4).	Réactions d'hypersensibilité sévères Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active ; (voir rubrique 4.4).
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Cosentyx est susceptible d'accroître le risque d'infections. Des infections graves ont été observées chez les patients recevant Cosentyx au cours de la commercialisation. L'utilisation de Cosentyx chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes doit être envisagée avec précaution. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et Cosentyx ne doit pas être administré avant guérison de l'infection. Lors des études cliniques, des infections ont été observées chez les patients recevant Cosentyx (voir rubrique 4.8). La majorité d'entre elles étaient des infections légères ou modérées des voies respiratoires hautes, telle que la rhinopharyngite, n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement. En raison du mécanisme d'action de Cosentyx, des infections cutanéo-muqueuses non graves à <i>Candida</i> ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le sécukinumab 300 mg versus 1,00 pour 100 patients-année pour le placebo) (voir rubrique 4.8). Les études cliniques n'ont rapporté aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose. Toutefois, Cosentyx ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'initiation de Cosentyx chez les patients présentant une tuberculose latente. <u>Maladie inflammatoire chronique de l'intestin</u> De nouveaux cas ou des exacerbations de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été rapportés. Des précautions doivent être prises lorsque	<u>Traçabilité</u> Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. Infections Cosentyx Sécukinumab est susceptible d'accroître le risque d'infections. Des infections graves ont été observées chez les patients recevant Cosentyx sécukinumab au cours de la commercialisation. L'utilisation de Cosentyx sécukinumab chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes doit être envisagée avec précaution. Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et Cosentyx sécukinumab ne doit pas être administré avant guérison de l'infection. Lors des études cliniques, des infections ont été observées chez les patients recevant Cosentyx sécukinumab (voir rubrique 4.8). La majorité d'entre elles étaient des infections légères ou modérées des voies respiratoires hautes, telle que la rhinopharyngite, n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement. En raison du mécanisme d'action de Cosentyx sécukinumab, des infections cutanéo-muqueuses non graves à <i>Candida</i> ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le sécukinumab 300 mg versus 1,00 pour 100 patients-année pour le placebo) (voir rubrique 4.8). Les études cliniques n'ont rapporté aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose. Toutefois, Cosentyx sécukinumab ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'initiation de Cosentyx sécukinumab chez les patients présentant une tuberculose latente. <u>Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (dont maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)</u> De nouveaux cas ou des exacerbations de maladie inflammatoire chronique de l'intestin maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été

Cosentyx est prescrit à des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, y compris une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques, de rares cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez des patients recevant Cosentyx. En cas de survenue de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de Cosentyx doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.
[...]

Vaccinations

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

Les patients traités par Cosentyx peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants. Dans une étude clinique, après avoir reçu un vaccin antiméningococcique et un vaccin antigrippal inactivé, une proportion similaire de volontaires sains traités par 150 mg de sécukinumab ou par le placebo ont été capables de produire une réponse immunitaire adéquate, avec une multiplication par quatre au moins des titres d'anticorps en réponse au vaccin antiméningococcique et au vaccin antigrippal. Ces données semblent indiquer que Cosentyx n'inhibe pas la réponse immunitaire humorale induite par les vaccins antiméningococciques et antigrippaux.

Traitement immunosuppresseur concomitant

Lors des études conduites chez des patients atteints de psoriasis, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées (voir également rubrique 4.5).

rapportés avec le sécukinumab (voir rubrique 4.8). **Le sécukinumab n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Si un patient développe des signes et symptômes de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou présente une exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin préexistante, le sécukinumab doit être arrêté et une prise en charge médicale appropriée doit être initiée. Des précautions doivent être prises lorsque Cosentyx sécukinumab est prescrit à des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, y compris une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique. Les patients doivent être étroitement surveillés.**

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques, de rares cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez des patients recevant ~~Cosentyx~~ **sécukinumab**. En cas de survenue de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.
[...]

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec ~~Cosentyx~~ **sécukinumab**.

Les patients traités par ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants. Dans une étude clinique, après avoir reçu un vaccin antiméningococcique et un vaccin antigrippal inactivé, une proportion similaire de volontaires sains traités par 150 mg de sécukinumab ou par le placebo ont été capables de produire une réponse immunitaire adéquate, avec une multiplication par quatre au moins des titres d'anticorps en réponse au vaccin antiméningococcique et au vaccin antigrippal. Ces données semblent indiquer que ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** n'inhibe pas la réponse immunitaire humorale induite par les vaccins antiméningococciques et antigrippaux.

Traitement immunosuppresseur concomitant

Lors des études conduites chez des patients atteints de psoriasis, la sécurité d'emploi et l'efficacité de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. **Sécukinumab a été administré en association avec du méthotrexate (MTX), de la sulfasalazine et/ou des corticostéroïdes dans le cadre d'études sur les rhumatismes inflammatoires (notamment chez les patients atteints de rhumatisme**

		psoriasique et de spondylarthrite ankylosante). Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs et de sécukinumab (voir également rubrique 4.5). Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec Cosentyx sécukinumab (voir également rubrique 4.4) Dans une étude réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques, aucune interaction n'a été observée entre le sécukinumab et le midazolam (substrat du CYP3A4). Aucune interaction n'a été observée lorsque Cosentyx était administré en association avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticostéroïdes dans les études menées dans des rhumatismes inflammatoires (y compris chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec Cosentyx (voir également rubrique 4.4) Dans une étude réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques, aucune interaction n'a été observée entre le sécukinumab et le midazolam (substrat du CYP3A4). Aucune interaction n'a été observée lorsque Cosentyx était administré en association avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticostéroïdes dans les études menées dans des rhumatismes inflammatoires (y compris chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante).	Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec Cosentyx sécukinumab (voir également rubrique 4.4) Dans une étude réalisée chez des patients atteints de psoriasis en plaques, aucune interaction n'a été observée entre le sécukinumab et le midazolam (substrat du CYP3A4). Aucune interaction n'a été observée lorsque Cosentyx sécukinumab était administré en association avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticostéroïdes dans les études menées dans des rhumatismes inflammatoires (y compris chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante spondyloarthrite axiale).
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement	[...] <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sécukinumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cosentyx pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si le sécukinumab est excrété dans le lait maternel. Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et on ignore si le sécukinumab est absorbé de façon systémique après ingestion. En raison du risque potentiel de réactions indésirables liées au sécukinumab chez le nourrisson, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 20 semaines après l'arrêt du traitement soit d'interrompre le traitement par Cosentyx, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Cosentyx pour la femme. <u>Fertilité</u> L'effet de sécukinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).	[...] <u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sécukinumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cosentyx pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> On ne sait pas si le sécukinumab est excrété dans le lait maternel. Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et on ignore si le sécukinumab est absorbé de façon systémique après ingestion. En raison du risque potentiel de réactions indésirables liées au sécukinumab chez le nourrisson, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 20 semaines après l'arrêt du traitement soit d'interrompre le traitement par Cosentyx, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Cosentyx pour la femme. <u>Fertilité</u> L'effet de sécukinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).
4.8	<u>Résumé du profil de sécurité</u> Plus de 11 900 patients ont été traités par Cosentyx dans le cadre d'études	<u>Résumé du profil de sécurité</u>

cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et autres pathologies auto-immunes), ce qui représente une exposition de 20 995 patient-années. Parmi ceux-ci, plus de 7 100 patients ont été exposés à Cosentyx pendant au moins un an.

Effets indésirables dans le psoriasis en plaques

Quatre études de phase III contrôlées *versus* placebo portant sur le psoriasis en plaques ont été regroupées afin d'évaluer la sécurité d'emploi de Cosentyx comparativement au placebo jusqu'à 12 semaines après initiation du traitement. Au total, 2 076 patients ont été évalués (692 patients ayant reçu 150 mg, 690 patients ayant reçu 300 mg et 694 patients ayant reçu le placebo).

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

Effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique

Dans les études contrôlées contre placebo de Cosentyx portant sur le rhumatisme psoriasique, il y a eu 2 754 patients (1 871 patients sous Cosentyx et 883 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 4 478 patient-années d'exposition sous Cosentyx. Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis.

Effets indésirables dans la spondylarthrite ankylosante

Cosentyx a été étudié dans deux études contrôlées contre placebo portant sur la spondylarthrite ankylosante menées chez 590 patients (394 patients sous Cosentyx et 196 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 755 patient-années d'exposition pour l'étude (durée médiane d'exposition pour les patients traités par le sécukinumab : 469 jours dans l'étude 1 de la SA et 460 jours dans l'étude 2 de la SA). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques menées dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante ainsi que ceux observés au cours de la commercialisation (tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de

~~Plus de 11 900 patients ont été traités par Cosentyx dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et autres pathologies auto-immunes), ce qui représente une exposition de 20 995 patient-années. Parmi ceux-ci, plus de 7 100 patients ont été exposés à Cosentyx pendant au moins un an.~~

Effets indésirables dans le psoriasis en plaques

~~Quatre études de phase III contrôlées versus placebo portant sur le psoriasis en plaques ont été regroupées afin d'évaluer la sécurité d'emploi de Cosentyx comparativement au placebo jusqu'à 12 semaines après initiation du traitement. Au total, 2 076 patients ont été évalués (692 patients ayant reçu 150 mg, 690 patients ayant reçu 300 mg et 694 patients ayant reçu le placebo).~~

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

Effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique

~~Dans les études contrôlées contre placebo de Cosentyx portant sur le rhumatisme psoriasique, il y a eu 2 754 patients (1 871 patients sous Cosentyx et 883 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 4 478 patient-années d'exposition sous Cosentyx. Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis.~~

Effets indésirables dans la spondylarthrite ankylosante

~~Cosentyx a été étudié dans deux études contrôlées contre placebo portant sur la spondylarthrite ankylosante menées chez 590 patients (394 patients sous Cosentyx et 196 patients sous placebo), ce qui correspond à un total de 755 patient-années d'exposition pour l'étude (durée médiane d'exposition pour les patients traités par le sécukinumab : 469 jours dans l'étude 1 de la SA et 460 jours dans l'étude 2 de la SA). Le profil de sécurité observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante traités par Cosentyx correspond au profil de sécurité observé dans le psoriasis.~~

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques ~~menées et dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante ainsi que ceux observés au cours de la~~ **les rapports post-commercialisation**

fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques¹⁾ et au cours de la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Herpès buccal
	Peu fréquent	Candidose buccale
		Pied d'athlète (<i>Tinea pedis</i>)
		Otite externe
	Fréquence indéterminée	Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et	Fréquent	Rhinorrhée

(tableau 1) sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Plus de 18 000 patients ont été traités par sécukinumab dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale et autres pathologies auto-immunes), ce qui représente une exposition de 30 565 patient-années. Parmi ceux-ci, plus de 11 700 patients ont été exposés à sécukinumab pendant au moins un an. Le profil de sécurité de sécukinumab est le même pour toutes les indications.

Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques¹⁾ et au cours de la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Herpès buccal
		Pied d'athlète (<i>Tinea pedis</i>)
	Peu fréquent	Candidose buccale
		Pied d'athlète (<i>Tinea pedis</i>)
		Otite externe
	Fréquence indéterminée	Infection des voies respiratoires basses Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du	Rare	Réactions anaphylactiques

médiastinales		
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire
¹⁾ Études cliniques (phase III) contrôlées <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP et de SA exposés à 300 mg, 150 mg, 75 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP et AS).		

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

système immunitaire		
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire
	Rare	Dermatite exfoliative ²⁾
¹⁾ Études cliniques (phase III) contrôlées <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP, SA et de S SpAax-nr exposés à 300 mg, 150 mg, 75 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP, SA et AS). SpAax-nr . ²⁾ Des cas ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis		

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

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

ayant rapporté des infections graves était de 0,14 % parmi les patients traités par Cosentyx et de 0,3 % parmi les patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). Sur l'ensemble de la période de traitement (au total, 3 430 patients traités par Cosentyx pendant une période allant jusqu'à 52 semaines pour la majorité des patients), la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 47,5 % parmi les patients traités par Cosentyx (0,9 par patient-année de suivi). La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 1,2 % chez les patients traités par Cosentyx (0,015 par patient-année de suivi). Les taux d'infection observés dans les études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante étaient similaires à ceux observés dans les études portant sur le psoriasis. <i>Neutropénie</i> Dans les études de phase III menées dans le psoriasis, une neutropénie a été plus fréquemment observée avec le sécukinumab qu'avec le placebo, mais la plupart des cas étaient légers, transitoires et réversibles. Une neutropénie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grade 3) a été rapportée chez 18 des 3 430 patients (0,5%) sous sécukinumab, sans effet-dose et sans relation temporelle avec des infections chez 15 de ces 18 cas. Aucun cas de neutropénie plus sévère n'a été rapporté. Chez les trois autres cas, des infections non graves ayant répondu à une prise en charge standard et n'ayant pas nécessité l'arrêt de Cosentyx ont été rapportées. La fréquence des neutropénies dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondylarthrite ankylosante est similaire à celle rapportée dans le psoriasis. De rares cas de neutropénie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grade 4) ont été signalés. <i>Réactions d'hypersensibilité</i> Lors des études cliniques, des cas d'urticaire et de rares cas de réaction anaphylactique au Cosentyx ont été observés (voir également rubrique 4.4). <i>Immunogénicité</i> Dans les études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, moins de 1 % des patients traités par Cosentyx a développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. Environ la moitié des anticorps dirigés contre le médicament, apparus au cours du traitement étaient neutralisants,	traités par Cosentyx sécukinumab et de 0,3 % parmi les patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). Sur l'ensemble de la période de traitement (au total, 3 430 patients traités par Cosentyx sécukinumab pendant une période allant jusqu'à 52 semaines pour la majorité des patients), la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 47,5 % parmi les patients traités par Cosentyx sécukinumab (0,9 par patient-année de suivi). La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 1,2 % chez les patients traités par Cosentyx sécukinumab (0,015 par patient-année de suivi). Les taux d'infection observés dans les études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) étaient similaires à ceux observés dans les études portant sur le psoriasis. <i>Neutropénie</i> Dans les études de phase III menées dans le psoriasis, une neutropénie a été plus fréquemment observée avec le sécukinumab qu'avec le placebo, mais la plupart des cas étaient légers, transitoires et réversibles. Une neutropénie $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Grade 3) a été rapportée chez 18 des 3 430 patients (0,5%) sous sécukinumab, sans effet-dose et sans relation temporelle avec des infections chez 15 de ces 18 cas. Aucun cas de neutropénie plus sévère n'a été rapporté. Chez les trois autres cas, des infections non graves ayant répondu à une prise en charge standard et n'ayant pas nécessité l'arrêt de Cosentyx sécukinumab ont été rapportées. La fréquence des neutropénies dans le rhumatisme psoriasique et dans la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) est similaire à celle rapportée dans le psoriasis. De rares cas de neutropénie $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE Gradegrade 4) ont été signalés. <i>Réactions d'hypersensibilité</i> Lors des études cliniques, des cas d'urticaire et de rares cas de réaction anaphylactique au Cosentyx sécukinumab ont été observés (voir également rubrique 4.4). <i>Immunogénicité</i> Dans les études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante, et spondyloarthrite axiale non radiographique), moins de 1 % des patients traités par Cosentyx sécukinumab a développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. Environ la moitié des anticorps dirigés contre le médicament, apparus au cours du traitement étaient
--	--

	mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques. [...]	neutralisants, mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques. [...]
4.9 Surdosage	Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques. [...]	Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques. [...]
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	L'IL-17A est une cytokine naturelle qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante et est surexprimée dans la peau lésionnelle, par rapport à la peau non lésionnelle, des patients atteints de psoriasis en plaques et dans les tissus synoviaux des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Le nombre de cellules produisant de l'IL-17 était également significativement plus élevé dans la moelle osseuse sous-chondrale des facettes articulaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante. [...] <u>Efficacité et sécurité cliniques</u> <i>Psoriasis en plaques</i> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées au cours de quatre études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées <i>versus</i> placebo, menées chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitent une photothérapie ou un traitement systémique [études ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cosentyx 150 mg et 300 mg ont été évaluées <i>versus</i> placebo ou étanercept. En outre, une étude a évalué un schéma de traitement continu par rapport à un schéma de « retraitement en cas de besoin » [étude SCULPTURE]. Parmi les 2 403 patients inclus dans les études contrôlées <i>versus</i> placebo, 79 % n'avaient jamais reçu de biothérapie, 45 % étaient en échec d'un traitement non biologique et 8 % étaient en échec d'une biothérapie (6 % étaient en échec d'un traitement anti-TNF et 2 % étaient en échec d'un traitement anti-p40). Environ 15 à 25 % des patients inclus dans les études de phase III étaient atteints de rhumatisme psoriasique à l'inclusion. L'étude n°1 sur le psoriasis (ERASURE) a évalué 738 patients. Les patients	[...] L'IL-17A est une cytokine naturelle qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques, du rhumatisme psoriasique, et de la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) et est surexprimée dans la peau lésionnelle, par rapport à la peau non lésionnelle, des patients atteints de psoriasis en plaques et dans les tissus synoviaux des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Le nombre de cellules produisant de l'IL 17 était également significativement plus élevé dans la moelle osseuse sous-chondrale des facettes articulaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Une augmentation du nombre de lymphocytes produisant de l'IL-17A a également été observée chez des patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique. L'inhibition de l'IL-17A s'est montrée efficace dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, établissant ainsi le rôle clé de cette cytokine dans la spondyloarthrite axiale. [...] <u>Efficacité et sécurité cliniques</u> <i>Psoriasis en plaques</i> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx sécukinumab ont été évaluées au cours de quatre études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées <i>versus</i> placebo, menées chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitent une photothérapie ou un traitement systémique [études ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cosentyx 150 sécukinumab 150 mg et 300 mg ont été évaluées <i>versus</i> placebo ou étanercept. En outre, une étude a évalué un schéma de traitement continu par rapport à un schéma de « retraitement en cas de besoin » [étude SCULPTURE]. Parmi les 2 403 patients inclus dans les études contrôlées <i>versus</i> placebo, 79 % n'avaient jamais reçu de biothérapie, 45 % étaient en échec d'un traitement non biologique et 8 % étaient en échec d'une biothérapie (6 % étaient en échec d'un traitement anti-TNF et 2 % étaient en échec d'un traitement anti-p40). Environ 15 à 25 % des patients inclus dans les études de phase III étaient atteints de rhumatisme psoriasique à l'inclusion.

randomisés dans le groupe Cosentyx ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. L'étude n°2 sur le psoriasis (FIXTURE) a évalué 1 306 patients. Les patients randomisés dans le groupe Cosentyx ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Les patients randomisés dans le groupe étanercept ont reçu des doses de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis 50 mg par semaine. Dans les études n°1 et n°2, les patients randomisés dans le groupe placebo qui ne répondaient pas au traitement à la 12^{ème} semaine ont été randomisés pour recevoir Cosentyx (150 mg ou 300 mg) aux semaines 12, 13, 14 et 15, puis la même dose chaque mois à partir de la 16^{ème} semaine. Tous les patients ont été suivis jusqu'à 52 semaines après la première administration du traitement de l'étude.

L'étude n°3 sur le psoriasis (FEATURE) a évalué 177 patients utilisant une seringue préremplie par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de Cosentyx en auto-administration à l'aide de la seringue préremplie. L'étude n°4 sur le psoriasis (JUNCTURE) a évalué 182 patients utilisant un stylo prérempli par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de Cosentyx en auto-administration à l'aide du stylo prérempli. Dans les études n°3 et n°4, les patients randomisés dans le groupe Cosentyx ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Des patients ont également été randomisés pour recevoir le placebo aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois.

L'étude n°5 sur le psoriasis (SCULPTURE) a évalué 966 patients. Tous les patients ont reçu Cosentyx à la dose de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, 8 et 12 et ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la même dose chaque mois en traitement d'entretien à partir de la 12^{ème} semaine, soit la même dose selon un schéma de « retraitement en cas de besoin ». Chez les patients ayant été randomisés pour recevoir un « retraitement en cas de besoin », la réponse clinique n'a pas été maintenue de façon suffisante et, par conséquent, un traitement d'entretien à dose fixe en administration mensuelle est recommandé.
[...]

Cosentyx a été efficace chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique, chez les patients n'ayant jamais reçu de biothérapie, chez les patients préalablement exposés à un traitement biologique/anti-TNF et chez les patients en échec d'un traitement biologique/anti-TNF. Les taux de réponse PASI 75 obtenus chez des patients également atteints de rhumatisme psoriasique au moment de leur inclusion étaient similaires à ceux obtenus dans l'ensemble de la population atteinte de psoriasis en plaques.

L'étude n°1 sur le psoriasis (ERASURE) a évalué 738 patients. Les patients randomisés dans le groupe **Cosentyx sécukinumab** ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. L'étude n°2 sur le psoriasis (FIXTURE) a évalué 1 306 patients. Les patients randomisés dans le groupe **Cosentyx sécukinumab** ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Les patients randomisés dans le groupe étanercept ont reçu des doses de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis 50 mg par semaine. Dans les études n°1 et n°2, les patients randomisés dans le groupe placebo qui ne répondaient pas au traitement à la 12^{ème} semaine ont été randomisés pour recevoir **Cosentyx sécukinumab** (150 mg ou 300 mg) aux semaines 12, 13, 14 et 15, puis la même dose chaque mois à partir de la 16^{ème} semaine. Tous les patients ont été suivis jusqu'à 52 semaines après la première administration du traitement de l'étude.

L'étude n°3 sur le psoriasis (FEATURE) a évalué 177 patients utilisant une seringue préremplie par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de **Cosentyx sécukinumab** en auto-administration à l'aide de la seringue préremplie. L'étude n°4 sur le psoriasis (JUNCTURE) a évalué 182 patients utilisant un stylo prérempli par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de **Cosentyx sécukinumab** en auto-administration à l'aide du stylo prérempli. Dans les études n°3 et n°4, les patients randomisés dans le groupe **Cosentyx sécukinumab** ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Des patients ont également été randomisés pour recevoir le placebo aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois.

L'étude n°5 sur le psoriasis (SCULPTURE) a évalué 966 patients. Tous les patients ont reçu **Cosentyx sécukinumab** à la dose de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, 8 et 12 et ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la même dose chaque mois en traitement d'entretien à partir de la 12^{ème} semaine, soit la même dose selon un schéma de « retraitement en cas de besoin ». Chez les patients ayant été randomisés pour recevoir un « retraitement en cas de besoin », la réponse clinique n'a pas été maintenue de façon suffisante et, par conséquent, un traitement d'entretien à dose fixe en administration mensuelle est recommandé.
[...]

Cosentyx Sécukinumab a été efficace chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique, chez les patients n'ayant jamais reçu de biothérapie, chez les patients préalablement exposés à un traitement biologique/anti-TNF et chez les patients en échec d'un traitement biologique/anti-TNF. Les taux de réponse PASI 75 obtenus chez des patients également atteints de rhumatisme

	Cosentyx a été associé à une efficacité rapide, avec une diminution de 50 % du score PASI moyen dès la 3^{ème} semaine pour la dose de 300 mg. [...]	psoriasique au moment de leur inclusion étaient similaires à ceux obtenus dans l'ensemble de la population atteinte de psoriasis en plaques. Cosentyx Sécukinumab a été associé à une efficacité rapide, avec une diminution de 50 % du score PASI moyen dès la 3^{ème} semaine pour la dose de 300 mg. [...]
	[...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées chez 1 999 patients dans trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (nombre d'articulations gonflées ≥ 3 et douloureuses ≥ 3) malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Des patients atteints de chaque forme clinique de RP ont été inclus dans ces études, y compris de polyarthrite sans nodule rhumatoïde, de spondylarthrite avec arthrite périphérique, d'arthrite périphérique asymétrique, d'atteinte interphalangienne distale et d'arthrite mutilante. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de RP depuis au moins cinq ans. La majorité des patients présentaient également des lésions cutanées psoriasiques actives ou des antécédents documentés de psoriasis. Plus de 61% et 42% des patients atteints de RP avaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Dans toutes ces études, le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 (American College of Rheumatology). Dans l'étude 1 du rhumatisme psoriasique (étude 1 du RP) et l'étude 2 du rhumatisme psoriasique (étude 2 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 24. Dans l'étude 3 du rhumatisme psoriasique (étude 3 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 16 avec comme critère d'évaluation secondaire principal, la variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24. Dans l'étude 1 du RP, l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, respectivement 29%, 35%, et 30% des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR). L'étude 1 du RP (étude FUTURE 1) a évalué 606 patients, parmi lesquels 60,7% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux Semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la Semaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la Semaine 16 (traitement de secours précoce) et les autres patients recevant le placebo à la Semaine 24 ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois.	[...] <u>Rhumatisme psoriasique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx sécukinumab ont été évaluées chez 1 999 patients dans trois études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (nombre d'articulations gonflées ≥ 3 et douloureuses ≥ 3) malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Des patients atteints de chaque forme clinique de RP ont été inclus dans ces études, y compris de polyarthrite sans nodule rhumatoïde, de spondylarthrite avec arthrite périphérique, d'arthrite périphérique asymétrique, d'atteinte interphalangienne distale et d'arthrite mutilante. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de RP depuis au moins cinq ans. La majorité des patients présentaient également des lésions cutanées psoriasiques actives ou des antécédents documentés de psoriasis. Plus de 61% et 42% des patients atteints de RP avaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Dans toutes ces études, le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 (American College of Rheumatology). Dans l'étude 1 du rhumatisme psoriasique (étude 1 du RP) et l'étude 2 du rhumatisme psoriasique (étude 2 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 24. Dans l'étude 3 du rhumatisme psoriasique (étude 3 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 16 avec comme critère d'évaluation secondaire principal, la variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24. Dans l'étude 1 du RP, l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, respectivement 29%, 35%, et 30% des patients étaient précédemment traités par un anti TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR). L'étude 1 du RP (étude FUTURE 1) a évalué 606 patients, parmi lesquels 60,7% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx sécukinumab ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux Semainessemaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la Semainessemaines 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la Semainessemaines 16 (traitement de secours précoce) et les autres patients recevant le placebo à la Semainessemaines 24 ont ensuite été traités par

L'étude 2 du RP (étude FUTURE 2) a évalué 397 patients, parmi lesquels 46,6% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 75 mg, 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la Semaine 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la Semaine 16, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, répondeurs à la Semaine 16, ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la Semaine 24, suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 3 du RP (étude FUTURE 5) a évalué 996 patients, parmi lesquels 50,1% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 300 mg de Cosentyx ou le placebo par voie sous-cutanée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de la même dose tous les mois, ou pour recevoir une injection mensuelle de 150 mg de Cosentyx (sans dose de charge). Les patients randomisés sous placebo et non répondeurs à la Semaine 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la Semaine 16, suivi de la même dose tous les mois. Les patients randomisés sous placebo et répondeurs à la Semaine 16, ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la Semaine 24, suivi de la même dose tous les mois.

Signes et symptômes

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

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

[...]

* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 ; par rapport au placebo
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 24 pour l'étude 2 du RP, à l'exception des réponses ACR70, des dactylites et des enthésites, qui étaient des critères exploratoires et tous les critères d'évaluation à la semaine 16.
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 16 pour l'étude 3 du RP, à l'exception

Cosentyx sécukinumab (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 2 du RP (étude FUTURE 2) a évalué 397 patients, parmi lesquels 46,6% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir **Cosentyx sécukinumab** ont reçu une dose de 75 mg, 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée aux **Semainessemaines** 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la **Semainessemaines** 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par **Cosentyx sécukinumab** (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la **Semainessemaines** 16, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, répondeurs à la **Semainessemaines** 16, ont ensuite été traités par **Cosentyx sécukinumab** (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la **Semainessemaines** 24, suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 3 du RP (étude FUTURE 5) a évalué 996 patients, parmi lesquels 50,1% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de **Cosentyx sécukinumab**, 300 mg de **Cosentyx sécukinumab** ou le placebo par voie sous-cutanée aux **Semainessemaines** 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de la même dose tous les mois, ou pour recevoir une injection mensuelle de 150 mg de **Cosentyx sécukinumab** (sans dose de charge). Les patients randomisés sous placebo et non répondeurs à la **Semainessemaines** 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par **Cosentyx sécukinumab** (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la **Semainessemaines** 16, suivi de la même dose tous les mois. Les patients randomisés sous placebo et répondeurs à la **Semainessemaines** 16, ont ensuite été traités par **Cosentyx sécukinumab** (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la **Semainessemaines** 24, suivi de la même dose tous les mois.

Signes et symptômes

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

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

[...]

* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 ; par rapport au placebo
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 24 pour l'étude 2 du RP, à l'exception des réponses ACR70, des dactylites et des enthésites, qui étaient des critères exploratoires et tous les critères d'évaluation à la semaine 16.
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 16 pour l'étude 3 du RP, à l'exception

des réponses ACR70 qui était un critère exploratoire et tous les critères d'évaluation à la semaine 24.
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.
ACR : American College of Rheumatology ; PASI : Psoriasis Area and Severity Index ; DAS : Disease Activity Score, BSA : Body Surface Area
°Critère principal
¹Cosentyx 150 mg ou 300 mg s.c. aux Semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose tous les mois.
†Chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion (n=27, 32, 46, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=124, 80, 82, respectivement pour l'étude 3 du RP)
‡Chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion (n=65, 64, 56, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=192, 141, 140, respectivement pour l'étude 3 du RP)

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

[...]

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

Dans l'étude 2 du RP, les patients traités par Cosentyx naïfs d'anti-TNFα et anti-TNFα-IR présentaient à la Semaine 24 une réponse ACR 20 significativement plus importante par rapport à ceux recevant le placebo, avec une réponse légèrement plus élevée dans le groupe naïf d'anti-TNFα (patients naïfs d'anti-TNFα : 64% et 58% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 15,9% pour le placebo ; patients anti-TNFα-IR : 30% et 46% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 14,3% pour le placebo). Dans le sous-groupe de patients anti-TNFα-IR, seule la dose de 300 mg a montré un taux de réponse significativement plus élevé

des réponses ACR70 qui était un critère exploratoire et tous les critères d'évaluation à la semaine 24.
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.
ACR : American College of Rheumatology ; PASI : Psoriasis Area and Severity Index ; DAS : Disease Activity Score, BSA : Body Surface Area
°Critère principal
~~1~~Cosentyx~~1~~Sécukinumab 150 mg ou 300 mg s.c. aux ~~Semaines~~~~semaines~~ 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose tous les mois.†Chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion (n=27, 32, 46, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=124, 80, 82, respectivement pour l'étude 3 du RP)
‡Chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion (n=65, 64, 56, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=192, 141, 140, respectivement pour l'étude 3 du RP)

L'action de ~~—Cosentyx~~ **sécukinumab** a été observée dès la ~~Semaines~~~~semaine~~ 2. Une différence statistiquement significative de la réponse ACR 20 par rapport au placebo a été obtenue à la ~~Semaines~~~~semaine~~ 3.
[...]

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

Dans l'étude 2 du RP, les patients traités par ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** naïfs d'anti TNFα et anti TNFα IR présentaient à la ~~Semaines~~~~semaines~~ 24 une réponse ACR 20 significativement plus importante par rapport à ceux recevant le placebo, avec une réponse légèrement plus élevée dans le groupe naïf d'anti TNFα (patients naïfs d'anti TNFα : 64% et 58% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 15,9% pour le placebo ; patients anti TNFα IR : 30% et 46% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 14,3% pour le placebo). Dans le sous-groupe de patients anti-TNFα-IR, seule la dose de 300 mg a montré un taux de réponse significativement plus élevé

pour l'ACR 20 par rapport au placebo ($p<0,05$) et a présenté un bénéfice clinique significatif par rapport à la dose de 150 mg sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les améliorations de la réponse PASI 75 étaient observées dans les deux sous-groupes et la dose de 300 mg a montré un bénéfice statistiquement significatif chez les patients anti-TNF α -IR.

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

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

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

Réponse radiographique

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

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

Etude 3 du RP			Etude 1 du RP		
Placebo	Cosentyx 150 mg ¹	Cosentyx 300 mg ¹	Placebo	Cosentyx 150 mg ²	
	n=213	n=217		n=185	

pour l'ACR 20 par rapport au placebo ($p<0,05$) et a présenté un bénéfice clinique significatif par rapport à la dose de 150 mg sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les améliorations de la réponse PASI 75 étaient observées dans les deux sous-groupes et la dose de 300 mg a montré un bénéfice statistiquement significatif chez les patients anti-TNF α IR.

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

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

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

Réponse radiographique

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

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

Etude 3 du RP			Etude 1 du RP		
Placebo	Cosentyx Sécukinumab 150 mg ¹	Cosentyx Sécukinumab 300 mg ¹	Placebo	Cosentyx Sécukinumab 150 mg ²	

	n=29 6			n=17 9	
Score total					
Inclusion (DS)	15.0 (38.2)	13.5 (25.6)	12.9 (23.8)	28.4 (63.5)	22.3 (48.0)
Variation moyenne à la Semaine 24	0.50	0.13*	0.02*	0.57	0.13*
*p<0,05 en se basant sur la valeur p nominale, mais non ajustée ¹ Cosentyx 150 mg ou 300 mg s.c. aux Semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose chaque mois. ² 10 mg/kg aux Semaines 0, 2 et 4 suivi de doses sous-cutanées de 75 mg ou 150 mg.					

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

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

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

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

	n=29 6	n=213	n=217	n=17 9	n=185
Score total					
Inclusion (DS)	15.0 (38.2)	13.5 (25.6)	12.9 (23.8)	28.4 (63.5)	22.3 (48.0)
Variation moyenne à la Semaine 24	0.50	0.13*	0.02*	0.57	0.13*
*p<0,05 en se basant sur la valeur p nominale, mais non ajustée ¹Cosentyx¹Sécukinumab 150 mg ou 300 mg s.c. aux Semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose chaque mois. 210 mg/kg aux Semaines Semaines 0, 2 et 4 suivi de doses sous-cutanées de 75 mg ou 150 mg.					

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

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

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

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, les patients traités par 150 mg (p=0,0555 et p<0,0001) et 300 mg (p=0,0040 et p<0,0001) de Cosentyx ont présenté une amélioration de la fonction physique, évaluée à l'aide de l'échelle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) par rapport aux patients traités par placebo à la Semaine 24 et à la semaine 16, respectivement. Les améliorations des scores HAQ-DI étaient observées quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNFα. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP. Les patients traités par Cosentyx ont rapporté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (p<0,001). Des améliorations statistiquement significatives ont été démontrées dans les critères exploratoires évalués à l'aide des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pour les doses de 150 mg et 300 mg en comparaison au placebo (7,97 ; 5,97 versus 1,63 respectivement) et ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 104 dans l'étude 2 du RP. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP et l'efficacité était maintenue jusqu'à la Semaine 52. <u>Spondylarthrite ankylosante</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx ont été évaluées chez 590 patients dans deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active ayant un indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ou BASDAI) ≥ 4 malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de SA depuis une durée médiane de 2,7 à 5,8 ans. Pour ces deux études, le critère d'évaluation principal était une amélioration des critères ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) d'au moins 20% (ASAS 20) à la Semaine 16. Dans l'étude 1 de la spondylarthrite ankylosante (étude 1 de la SA) et l'étude 2 de la spondylarthrite ankylosante (étude 2 de la SA), respectivement 27,0% et 38,8% des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR). L'étude 1 de la SA (étude MEASURE 1) a évalué 371 patients, parmi lesquels	Dans l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, les patients traités par 150 mg (p=0,0555 et p<0,0001) et 300 mg (p=0,0040 et p<0,0001) de Cosentyx sécukinumab ont présenté une amélioration de la fonction physique, évaluée à l'aide de l'échelle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) par rapport aux patients traités par placebo à la Semainesemaine 24 et à la semaine 16, respectivement. Les améliorations des scores HAQ-DI étaient observées quelle que soit l'exposition antérieure aux anti TNFα. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP. Les patients traités par Cosentyx sécukinumab ont rapporté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (p<0,001). Des améliorations statistiquement significatives ont été démontrées dans les critères exploratoires évalués à l'aide des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pour les doses de 150 mg et 300 mg en comparaison au placebo (7,97 ; 5,97 versus 1,63 respectivement) et ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 104 dans l'étude 2 du RP. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP et l'efficacité était maintenue jusqu'à la Semainesemaine 52. <u>Spondyloarthrite axiale (SpAax)</u> Spondylarthrite ankylosante (SA) / Spondyloarthrite axiale radiographique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cosentyx sécukinumab ont été évaluées chez 590816 patients dans deuxtrois études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active ayant un indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ou BASDAI) ≥ 4 malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Dans ces études, les patientsLes patients dans l'étude 1 de la spondylarthrite ankylosante (étude 1 de la SA) et dans l'étude 2 de la spondylarthrite ankylosante (étude 2 de la SA) avaient un diagnostic de SA depuis une durée médiane de 2,7 à 5,8 ans. Pour ces deux études, le critère d'évaluation principal était une amélioration des critères ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) d'au moins 20% (ASAS 20) à la Semainesemaine 16. Dans l'étude 1 de la spondylarthrite ankylosante (étude 1 de la SA) et, l'étude 2 de la spondylarthrite ankylosante (étude 2 de la SA) et l'étude 3 de la spondylarthrite ankylosante (étude 3 de la SA), respectivement 27,0%, 38,838,8 et 38,823,5% des patients étaient précédemment traités par un anti TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR).
--	--

14,8% et 33,4% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la Semaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la Semaine 16 (traitement de secours précoce) et tous les autres patients recevant le placebo à la Semaine 24 ont ensuite été traités par Cosentyx (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois. L'étude 2 de la SA (étude MEASURE 2) a évalué 219 patients, parmi lesquels 11,9% et 14,2% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx ont reçu une dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. À la Semaine 16, les patients qui ont été randomisés pour recevoir le placebo à l'inclusion ont de nouveau été randomisés pour recevoir Cosentyx (75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée) tous les mois. <i>Signes et symptômes</i> Dans l'étude 2 de la SA, le traitement par 150 mg de Cosentyx a entraîné une amélioration plus importante des critères de mesure de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la Semaine 16 (voir Tableau 7). Tableau 7 Réponse clinique dans l'étude 2 de la SA à la Semaine 16 [...] L'action de Cosentyx administré à une dose de 150 mg a été observée dès la Semaine 1 en termes de réponse ASAS 20 et dès la Semaine 2 en termes de réponse ASAS 40 (supérieure à celle du placebo) dans l'étude 2 de la SA.	L'étude 1 de la SA (étude MEASURE 1) a évalué 371 patients, parmi lesquels 14,8% et 33,4% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx sécukinumab ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la Semainesemaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la Semainesemaine 16 (traitement de secours précoce) et tous les autres patients recevant le placebo à la Semainesemaine 24 ont ensuite été traités par Cosentyx sécukinumab (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois. L'étude 2 de la SA (étude MEASURE 2) a évalué 219 patients, parmi lesquels 11,9% et 14,2% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir Cosentyx sécukinumab ont reçu une dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. À la Semainesemaine 16, les patients qui ont été randomisés pour recevoir le placebo à l'inclusion ont de nouveau été randomisés pour recevoir Cosentyx sécukinumab (75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée) tous les mois. L'étude 3 de la SA (étude MEASURE 3) a évalué 226 patients, parmi lesquels 13,3% et 23,5% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir sécukinumab ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée tous les mois. À la semaine 16, les patients qui ont été randomisés pour recevoir le placebo à l'inclusion, ont de nouveau été randomisés pour recevoir sécukinumab (150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) tous les mois. Le critère d'évaluation principal était l'ASAS 20 à la semaine 16. Les patients étaient en aveugle pour le schéma de traitement jusqu'à la semaine 52, et l'étude s'est poursuivie jusqu'à la semaine 156. Signes et symptômes : Dans l'étude 2 de la SA, le traitement par 150 mg de Cosentyx sécukinumab a entraîné une amélioration plus importante des critères de mesure de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la Semainesemaine 16 (voir Tableau 7). Tableau 7 Réponse clinique dans l'étude 2 de la SA à la Semainesemaine 16 [...] L'action de Cosentyx sécukinumab administré à une dose de 150 mg a été observée dès la Semainesemaine 1 en termes de réponse ASAS 20 et dès
---	--

Les réponses ASAS 20 étaient améliorées à la Semaine 16 chez les patients naïfs d'anti-TNFα (68,2% versus 31,1% ; p<0,05) et chez les patients anti-TNFα-IR (50,0% versus 24,1% ; p<0,05) pour 150 mg de Cosentyx par rapport au placebo, respectivement.

Dans les 2 études de la SA, les patients traités par Cosentyx (150 mg dans l'étude 2 de la SA et les deux schémas posologiques dans l'étude 1) ont présenté une amélioration significative des signes et symptômes à la Semaine 16, avec un taux de réponse comparable et une efficacité maintenue jusqu'à la Semaine 52 chez les patients naïfs d'anti-TNFα et les patients anti-TNFα-IR. Dans l'étude 2 de la SA, parmi les 72 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 61 patients (84,7%) étaient encore sous traitement à la Semaine 52. Sur les 72 patients randomisés pour recevoir 150 mg de Cosentyx, 45 et 35 patients ont obtenu une réponse ASAS 20/40, respectivement.

Mobilité de la colonne vertébrale

Les patients traités avec Cosentyx 150 mg ont montré une amélioration de la mobilité de la colonne vertébrale mesurée par le changement par rapport à l'état initial du BASMI à la Semaine 16 pour l'étude 1 de la SA (-0,40 versus -0,12 pour le placebo ; p=0,0114) et l'étude 2 de la SA (-0,51 versus -0,22 pour le placebo ; p=0,0533). Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la Semaine 52.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Dans les études 1 et 2 de la SA, les patients traités par 150 mg de Cosentyx

la ~~Semaine~~ **semaine** 2 en termes de réponse ASAS 40 (supérieure à celle du placebo) dans l'étude 2 de la SA.

Les réponses ASAS 20 étaient améliorées à la ~~Semaine~~ **semaine** 16 chez les patients naïfs d'anti TNFα (68,2% versus 31,1% ; p<0,05) et chez les patients anti-TNFα IR (50,0% versus 24,1% ; p<0,05) pour 150 mg de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** par rapport au placebo, respectivement.

Dans ~~les~~ **l'étude 1 de la SA et l'étude 2 études** de la SA, les patients traités par ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** (150 mg dans l'étude 2 de la SA et les deux schémas posologiques dans l'étude 1) ont présenté une amélioration significative des signes et symptômes à la ~~Semaine~~ **semaine** 16, avec un taux de réponse comparable et une efficacité maintenue jusqu'à la ~~Semaine~~ **semaine** 52 chez les patients naïfs d'anti TNFα et les patients anti TNFα IR. Dans l'étude 2 de la SA, parmi les 72 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** , 61 patients (84,7%) étaient encore sous traitement à la ~~Semaine~~ **semaine** 52. Sur les 72 patients randomisés pour recevoir 150 mg de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** , 45 et 35 patients ont obtenu une réponse ASAS 20/40, respectivement.

Dans l'étude 3 de la SA, les patients traités avec sécukinumab (150 mg ou 300 mg) ont présenté une amélioration significative des signes et symptômes, avec des taux de réponse comparables quelle que soit la dose, qui étaient supérieurs au placebo à la semaine 16 pour le critère d'évaluation principal (ASAS 20). Globalement, le taux de réponse du groupe 300 mg était supérieur à celui du groupe 150 mg pour les critères d'évaluation secondaires. Durant la période en aveugle, les réponses ASAS 20 et ASAS 40 étaient de 69,7% et 47,6% pour le groupe 150 mg et de 74,3% et 57,4% pour le groupe 300 mg à la semaine 52, respectivement. Les réponses ASAS 20 et ASAS 40 étaient maintenues jusqu'à la semaine 156 (69,5% et 47,6% pour le groupe 150 mg versus 74,8% et 55,6% pour le groupe 300 mg). De meilleurs taux de réponse ont été également observés pour le groupe 300 mg pour les réponses ASAS rémission partielle (ASAS RP) à la semaine 16 et ont été maintenus jusqu'à la semaine 156. Des différences plus importantes de taux de réponses ont été observées pour le groupe 300 mg par rapport au groupe 150 mg parmi les patients anti TNFα IR (n=36) comparés aux patients naïfs d'anti-TNFα (n=114).

Mobilité de la colonne vertébrale :

Les patients traités avec ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** 150 mg ont montré une amélioration de la mobilité de la colonne vertébrale mesurée par le changement par rapport à l'état initial du BASMI à la ~~Semaine~~ **semaine** 16 pour l'étude 1 de la SA (0,40 versus 0,12 pour le placebo ; p=0,0114) et l'étude 2 de la SA (0,51 versus 0,22 pour le placebo ; p=0,0533). Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la ~~Semaine~~ **semaine** 52.

ont présenté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide des scores ASQoL, questionnaire de qualité de vie de la SA (p=0,001), et de la composante physique du score SF-36 (p<0,001). Les patients traités par 150 mg de Cosentyx ont également présenté des améliorations statistiquement significatives évaluées sur des critères exploratoires : de la fonction physique à l'aide du BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) en comparaison au placebo (-2,15 versus -0,68) et de la fatigue à l'aide du score FACIT-fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) en comparaison au placebo (8,10 versus 3,30). Ces améliorations étaient maintenues jusqu'à la Semaine 52.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé :
 Dans les études 1 et 2 de la SA, les patients traités par 150 mg de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** ont présenté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide des scores ASQoL, questionnaire de qualité de vie de la SA (p=0,001), et de la composante physique du score SF-36 (p<0,001). Les patients traités par 150 mg de ~~Cosentyx~~ **sécukinumab** ont également présenté des améliorations statistiquement significatives évaluées sur des critères exploratoires : de la fonction physique à l'aide du BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) en comparaison au placebo (2,15 versus 0,68) et de la fatigue à l'aide du score FACIT-fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) en comparaison au placebo (8,10 versus 3,30). Ces améliorations étaient maintenues jusqu'à la ~~Semaine~~**semaine** 52.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)

La sécurité et l'efficacité du sécukinumab ont été évaluées chez 555 patients dans une étude de phase III (PREVENT) randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, constituée d'une phase principale de 2 ans et d'une phase d'extension de 2 ans. Cette étude a été conduite chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale non radiographique active (SpAax-nr) répondant aux critères de classification de l'Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) de spondyloarthrite axiale (SpAax) sans signes radiographiques au niveau des articulations sacro-iliaques répondant aux critères de New York modifiés pour la spondylarthrite ankylosante (SA). Les patients inclus présentaient une maladie active, définie par un Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, une douleur rachidienne totale ≥40 sur une échelle visuelle analogique (EVA, allant de 0 à 100 mm), malgré un traitement en cours ou antérieur par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients de cette étude présentaient un diagnostic de SpAax depuis 2,1 à 3,0 ans en moyenne et 54 % des participants à l'étude étaient des femmes.

Dans l'étude PREVENT, 9,7 % des patients avaient été traités précédemment par un anti-TNFα et avaient arrêté l'anti-TNFα pour absence d'efficacité ou intolérance (patients anti-TNFα-IR).

Dans l'étude PREVENT, respectivement 9,9 % et 14,8 % des patients prenaient du MTX ou de la sulfasalazine de façon concomitante. Pendant la période en double aveugle, les patients ont reçu durant 52 semaines soit du placebo, soit le sécukinumab. Les patients randomisés dans le groupe sécukinumab ont reçu la dose de 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de cette même dose tous les mois, ou une injection mensuelle de 150 mg de sécukinumab. Le critère principal d'évaluation était une amélioration d'au moins 40 % du score Assessment

of Spondyloarthritis International Society (ASAS 40) à la semaine 16 chez les patients naïfs d'anti-TNFα.

Signes et symptômes :

Dans l'étude PREVENT, le traitement par 150 mg de sécukinumab a conduit à des améliorations significatives des mesures d'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 16. Ces mesures incluaient l'ASAS 40, l'ASAS 5/6, le score BASDAI, le BASDAI 50, le dosage ultra-sensible de la CRP (hsCRP), l'ASAS 20 et la rémission partielle ASAS par rapport au placebo (Tableau 8). Les réponses ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Réponse clinique dans l'étude PREVENT à la semaine 16

Résultats (Valeur de p versus placebo)	Placebo	150 mg ¹
Nombre de patients naïfs d'anti-TNFα randomisés	171	164
Réponse ASAS 40, %	29,2	41,5*
Nombre total de patients randomisés	186	185
Réponse ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
Dosage ultra-sensible de la CRP, (ratio post-inclusion/inclusion)	0,91	0,64*
Réponse ASAS 20, %	45,7	56,8*
Rémission partielle ASAS, %	7,0	21,6*

*p<0,05 versus placebo

Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie pré-définie.

Méthode d'imputation en non-réponse utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.

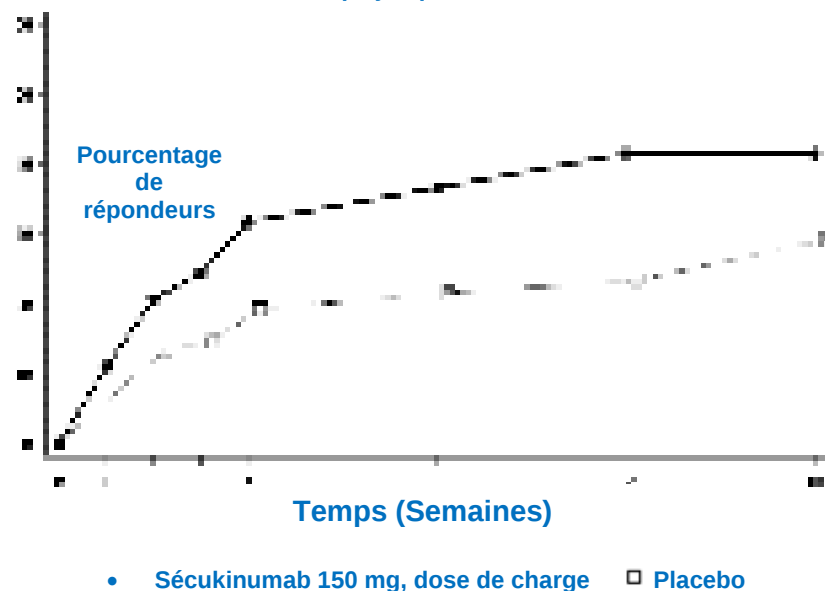
¹sécukinumab 150 mg s.c. aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de la même dose chaque mois

[...]

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria ;
BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

L'effet du sécukinumab 150 mg a été observé dès la semaine 3 sur la réponse ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNF α (supérieur au placebo) dans l'étude PREVENT. Le pourcentage de patients obtenant une réponse ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNF α à chaque visite est présenté sur la Figure 3.

Réponse ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNF α dans l'étude PREVENT en fonction du temps jusqu'à la semaine 16



Le taux de réponse ASAS 40 était également amélioré à la semaine 16 chez les patients anti-TNF α -IR avec 150 mg de sécukinumab par rapport au placebo.

Fonction physique et qualité de vie liée à l'état de santé :

La fonction physique évaluée par le BASFI des patients traités par 150 mg de sécukinumab s'est significativement améliorée dès la semaine 16 par rapport aux patients traités par placebo (semaine 16 : -1,75 versus -1,01 ; $p < 0,05$). Les patients traités par sécukinumab ont rapporté, par rapport aux patients traités par placebo, des améliorations significatives dès la semaine 16, de la qualité de vie liée à l'état de santé mesurée par l'ASQoL (variation de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 : -3,45

		versus -1,84 ; p<0,05) et du score SF-36 composante physique (SF-36 PCS) (variation moyenne des moindres carrés à la semaine 16 : 5,71 versus 2,93 ; p<0,05). Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 52. Mobilité rachidienne : La mobilité rachidienne a été évaluée par le BASMI jusqu'à la semaine 16. Des améliorations numériquement supérieures ont été observées chez les patients traités par le sécukinumab par rapport aux patients traités par placebo aux semaines 4, 8, 12 et 16. Inhibition de l'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) : Les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à l'inclusion et à la semaine 16 et ont été rapportés comme la variation par rapport à l'inclusion du score de Berlin de l'œdème des articulations sacro-iliaques, du score ASspiMRI-a et du score de Berlin du rachis. Une réduction des signes d'inflammation au niveau des articulations sacro-iliaques et du rachis a été observée chez les patients traités par sécukinumab. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de Berlin de l'œdème des articulations sacro-iliaques était de -1,68 pour les patients traités par 150 mg de sécukinumab (n = 180) versus -0,39 pour les patients traités par placebo (n = 174) (p<0,05). [...]
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	<u>Psoriasis en plaques</u> <u>Absorption</u> Après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 300 mg en solution chez des volontaires sains, le sécukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de $43,2 \pm 10,4$ µg/ml, 2 à 14 jours après l'administration. [...] <u>Linéarité/non-linéarité</u> Les paramètres pharmacocinétiques après administration unique et multiple de sécukinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques ont été déterminés dans le cadre de plusieurs études, avec des doses administrées par voie intraveineuse allant de 1 x 0,3 mg/kg à 3 x 10 mg/kg et des doses administrées par voie sous-cutanée allant de 1 x 25 mg à des doses multiples de 300 mg. L'exposition était proportionnelle à la dose pour tous les schémas	<u>Psoriasis en plaques</u> La plupart des propriétés pharmacocinétiques observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante étaient similaires. <u>Absorption</u> Après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 300 mg en solution chez des volontaires sains, le sécukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de $43,2 \pm 10,4$ µg/ml, 2 à 14 jours après l'administration. [...] La biodisponibilité du sécukinumab chez les patients atteints de RP était de 85% sur la base du modèle pharmacocinétique de la population. <u>Linéarité/non-linéarité</u> Les paramètres pharmacocinétiques après administration unique et multiple de sécukinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques ont été déterminés dans le cadre de plusieurs études, avec des doses administrées par voie intraveineuse allant de 1 x 0,3 mg/kg à 3 x 10 mg/kg et des doses administrées par voie sous-cutanée allant de 1 x 25 mg à des doses multiples

d'administration. <u>Rhumatisme psoriasique</u> Les propriétés pharmacocinétiques du sécukinumab observées chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient similaires à celles observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques. La biodisponibilité du sécukinumab chez les patients atteints de RP était de 85% sur la base du modèle pharmacocinétique de la population. <u>Spondylarthrite ankylosante</u> Les propriétés pharmacocinétiques du sécukinumab observées chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante étaient similaires à celles présentées par les patients atteints de psoriasis en plaques. Populations particulières <u>Patients âgés</u> Parmi les 3 430 patients atteints de psoriasis en plaques ayant été exposés à Cosentyx dans le cadre d'études cliniques, 230 étaient âgés de 65 ans ou plus et 32 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 2 536 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 236 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 25 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 571 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 24 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 3 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, avec un nombre limité de patients âgés (n=71 pour un âge ≥75 ans et n=7 pour un âge ≥75 ans) la clairance était similaire chez les patients âgés et chez les patients de moins de 65 ans. <u>Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique</u> Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'élimination rénale de Cosentyx intact, anticorps monoclonal de type IgG, est supposée être faible et d'importance mineure. Les IgG sont principalement éliminées par catabolisme et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur la clairance de Cosentyx. [...]	de 300 mg. L'exposition était proportionnelle à la dose pour tous les schémas d'administration. <u>Rhumatisme psoriasique</u> Les propriétés pharmacocinétiques du sécukinumab observées chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique étaient similaires à celles observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques. La biodisponibilité du sécukinumab chez les patients atteints de RP était de 85% sur la base du modèle pharmacocinétique de la population. <u>Spondylarthrite ankylosante</u> Les propriétés pharmacocinétiques du sécukinumab observées chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante étaient similaires à celles présentées par les patients atteints de psoriasis en plaques. <u>Populations particulières</u> <u>Patients âgés</u> Parmi les 3 430 patients atteints de psoriasis en plaques ayant été exposés à Cosentyx dans le cadre d'études cliniques, 230 étaient âgés de 65 ans ou plus et 32 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 2 536 patients atteints de rhumatisme psoriasique et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 236 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 25 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Sur les 571 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et exposés à Cosentyx dans les études cliniques, un total de 24 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 3 patients étaient âgés de 75 ans ou plus. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, avec un nombre limité de patients âgés (n=71 pour un âge ≥75 ans et n=7 pour un âge ≥75 ans) la clairance était similaire chez les patients âgés et chez les patients de moins de 65 ans. <u>Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique</u> Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'élimination rénale de Cosentyx sécukinumab intact, anticorps monoclonal de type IgG, est supposée être faible et d'importance mineure. Les IgG sont principalement éliminées par catabolisme et une insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur la clairance de Cosentyx sécukinumab . [...]
--	---

5.3 Données de sécurité préclinique	Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée tissulaire, de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction réalisées avec le sécukinumab ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-17 murine n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans la mesure où le sécukinumab se lie à l'IL-17A du singe cynomolgus et de l'homme, sa sécurité d'emploi a été étudiée chez des singes cynomolgus. Aucun effet indésirable n'a été observé après administration du sécukinumab par voie sous-cutanée à des singes cynomolgus jusqu'à 13 semaines et par voie intraveineuse jusqu'à 26 semaines (y compris lors des évaluations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, de l'immunogénicité et de l'immunotoxicité [ex. : réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T et activité des cellules NK]). Les concentrations sériques moyennes observées chez les singes après l'administration hebdomadaire de 13 doses de 150 mg/kg par voie sous-cutanée étaient considérablement plus élevées que la concentration sérique moyenne attendue chez les patients atteints de psoriasis à la dose clinique la plus élevée. Des anticorps dirigés contre le sécukinumab ont été décelés chez un seul des animaux exposés. Aucune réactivité croisée tissulaire non spécifique n'a été observée après application du sécukinumab sur des tissus humains sains. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du sécukinumab. Une étude du développement embryo-fœtal menée chez le singe cynomolgus a montré que le sécukinumab n'avait aucun effet maternotoxique, embryotoxique ou tératogène lorsqu'il était administré tout au long de l'organogenèse et à la dernière phase de gestation. Aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de fertilité, de développement embryonnaire précoce et de développement pré- et post-natal menées chez des souris suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-17A murine. La dose élevée utilisée dans ces études était supérieure à la dose maximale efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL-17A (voir rubrique 4.6).	Les données non cliniques issues des études de réactivité croisée tissulaired'études conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction réalisées avec le sécukinumab ou avec un anticorps murin dirigé contre l'IL-17 murine, ou de réactivité croisée tissulaire n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans la mesure où le sécukinumab se lie à l'IL-17A du singe cynomolgus et de l'homme, sa sécurité d'emploi a été étudiée chez des singes cynomolgus. Aucun effet indésirable n'a été observé après administration du sécukinumab par voie sous-cutanée à des singes cynomolgus jusqu'à 13 semaines et par voie intraveineuse jusqu'à 26 semaines (y compris lors des évaluations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, de l'immunogénicité et de l'immunotoxicité [ex. : réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T et activité des cellules NK]). Les concentrations sériques moyennes observées chez les singes après l'administration hebdomadaire de 13 doses de 150 mg/kg par voie sous-cutanée étaient considérablement plus élevées que la concentration sérique moyenne attendue chez les patients atteints de psoriasis à la dose clinique la plus élevée. Des anticorps dirigés contre le sécukinumab ont été décelés chez un seul des animaux exposés. Aucune réactivité croisée tissulaire non spécifique n'a été observée après application du sécukinumab sur des tissus humains sains. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du sécukinumab. Une étude du développement embryo-fœtal menée chez le singe cynomolgus a montré que le sécukinumab n'avait aucun effet maternotoxique, embryotoxique ou tératogène lorsqu'il était administré tout au long de l'organogenèse et à la dernière phase de gestation. Aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de fertilité, de développement embryonnaire précoce et de développement pré- et post-natal menées chez des souris suite à l'administration d'un anticorps murin dirigé contre l'IL-17A murine. La dose élevée utilisée dans ces études était supérieure à la dose maximale efficace en termes d'activité et d'inhibition de l'IL-17A (voir rubrique 4.6).
6.1 Liste des excipients	Tréhalose dihydraté L-histidine Chlorhydrate de L-histidine monohydraté L-méthionine Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables	Tréhalose dihydraté L-histidine Histidine Chlorhydrate de L-histidine d'histidine monohydraté L-méthionine Méthionine Polysorbate 80 Eau pour préparations injectables

6.3 Durée de conservation	18 mois	18 mois Si nécessaire, Cosentyx peut être conservé en dehors du réfrigérateur, une seule fois, jusqu'à 4 jours à température ambiante, sans dépasser 30°C.
6.4 Précautions particulières de conservation	À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Si nécessaire, Cosentyx peut être conservé en dehors du réfrigérateur, une seule fois, jusqu'à 4 jours à température ambiante, sans dépasser 30°C. Conserver les seringues dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Conserver les stylos dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.	À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Si nécessaire, Cosentyx peut être conservé en dehors du réfrigérateur, une seule fois, jusqu'à 4 jours à température ambiante, sans dépasser 30°C. Conserver les seringues dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Conserver les stylos dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	Cosentyx se présente dans une seringue en verre préremplie de 1 ml, munie d'un bouchon-piston recouvert d'un film de FluroTec, d'une aiguille sertie de 27G x ½" et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc styrène-butadiène assemblés dans un dispositif de sécurité passif en polycarbonate. [...] Cosentyx se présente dans une seringue préremplie à usage unique assemblée dans un stylo de forme triangulaire comportant une fenêtre transparente et une étiquette (stylo SensoReady). La seringue préremplie se trouvant à l'intérieur du stylo est une seringue en verre de 1 ml munie d'un bouchon-piston recouvert d'un film de FluroTec, d'une aiguille sertie de 27G x ½" et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc styrène-butadiène. [...]	Cosentyx se présente dans une seringue en verre préremplie de 1 ml, munie d'un bouchon-piston recouvert d'un film de FluroTec film de FluroTecca caoutchouc en bromobutyle, d'une aiguille sertie de 27G x ½" et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc styrène-butadiène assemblés dans un dispositif de sécurité passif en polycarbonate. [...] Cosentyx se présente dans une seringue préremplie à usage unique assemblée dans un stylo de forme triangulaire comportant une fenêtre transparente et une étiquette (stylo SensoReady). La seringue préremplie se trouvant à l'intérieur du stylo est une seringue en verre de 1 ml munie d'un bouchon-piston recouvert d'un film de FluroTec film de FluroTee caoutchouc en bromobutyle, d'une aiguille sertie de 27G x ½" et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc styrène-butadiène. [...]
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation	Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans une seringue préremplie à usage unique et individuel. Ne pas agiter ou congeler la seringue. La seringue doit être sortie du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante. [...] Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans un stylo prérempli à usage unique et individuel. Ne pas agiter ou congeler le stylo. Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.	Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans une seringue préremplie à usage unique et individuel. Ne pas agiter ou congeler la seringue. La seringue doit être sortie du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante. [...] Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans un stylo prérempli à usage unique et individuel. Ne pas agiter ou congeler le stylo Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	15.01.2015	Date d'autorisation initiale : 15.01. janvier 2015 Date du dernier renouvellement : 03 septembre 2019