



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

sécukinumab

COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli

COSENTYX 300 mg, solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli

Modification des conditions de l'inscription

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate

► **Recommandations particulières**

Compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sécukinumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

La Commission rappelle qu'il est important de prendre en charge les facteurs de risques cardiovasculaires compte tenu du risque cardiovasculaire majoré dans les rhumatismes inflammatoires chroniques.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité **COSENTYX (sécukinumab), solution injectable en seringue et stylo préremplis**, un inhibiteur de l'interleukine (anti-IL-17), relatif aux résultats de l'étude clinique de phase IIIb EXCEED dans le rhumatisme psoriasique. Ces résultats avaient été demandés par la Commission lors de son évaluation initiale de juin 2016¹.

Pour rappel, dans son avis de juin 2016 relatif à l'extension d'indication de COSENTYX (sécukinumab) dans le rhumatisme psoriasique, le service médical rendu (SMR) avait été jugé modéré et la Commission avait considéré que COSENTYX (sécukinumab) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en raison de :

- d'une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond),
- de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et,
- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire.

Sur la base du programme de développement fourni, la Commission avait également souhaité être destinataire des résultats de l'étude comparative versus adalimumab et de celle évaluant l'efficacité structurale des schémas posologiques validés par l'AMM dès qu'ils seraient disponibles.

A noter que le 26 juin 2019² la Commission a examiné les résultats de l'étude FUTURE 5 évaluant l'efficacité structurale du sécukinumab. Elle a considéré que ces résultats n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes conclusions et a confirmé qu'elle réexaminerait la spécialité COSENTYX (sécukinumab) à la lumière des résultats de l'étude EXCEED en cours versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNF).

02 INDICATIONS

« Psoriasis en plaques de l'adulte »

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

Psoriasis en plaques de l'enfant

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

Rhumatisme psoriasique

COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate (voir rubrique 5.1 [du RCP]).

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique)

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

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juin 2016 pour COSENTYX. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14978_COSENTYX_RP_PIC_EI_Avis2_CT14978.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 26 juin 2019 pour COSENTYX. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17664_COSENTYX_RP_Pso_PIS_MCI_Avis2_CT17664.pdf

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

03 POSOLOGIE

« Rhumatisme psoriasique

Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF α (anti-TNF α -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 une injection sous-cutanée de 300 mg ou 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. »

Pour les populations particulières, ainsi que le mode d'administration, se référer à la rubrique 4.2 du RCP. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients atteints de RP actif avec une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (DMARDs).

04.1 Médicaments

Les médicaments indiqués dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate sont décrits dans le tableau 1.

Parmi ces comparateurs, on peut distinguer :

- **Médicaments indiqués pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements du fond conventionnels non-biologiques (2^{ème} ligne ou plus)**
 - quatre anti-TNF α administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), étanercept (ENBREL et ses biosimilaires), certolizumab pegol (CIMZIA), golimumab (SIMPONI)
 - un anti-TNF α administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires)
 - un anti-IL12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
 - un autre anti-IL17 administrés en SC : ixékizumab (TALTZ),
 - un anti-JAK administré par voie orale : tofacitinib (XELJANZ).

A noter que RINVOQ (upadacitinib), un anti-JAK, ainsi que TREMFYA (guselkumab), un anti-IL23, ont obtenu une extension d'indication dans la même indication, et sont en cours d'évaluation par Commission à la date du présent avis.

- **Médicament indiqué pour le RP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate, ou une intolérance à un traitement biologique (3^{ème} ligne ou plus)**
 - un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, aprémilast (OTEZLA).

Tableau 1 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) dans le RP

Spécialité DCI Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Anti-TNFs						
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i> Et ses biosimilaires	Non	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	29/10/2003 (Inscription)	Important (Avec ISP)	ENBREL apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport au MTX chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif.	Oui
			26/06/2019 (Renouvellement d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> Et ses biosimilaires	Non	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.	02/11/2005 (Inscription)	Important (Avec ISP)	HUMIRA partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.	Oui
			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)		Sans objet	
REMICADE (infliximab) <i>MSD France</i> Et ses biosimilaires	Non	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - en association avec le MTX ; - ou seul chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.	26/04/2006 (Inscription)	Important (Avec ISP)	En association au MTX, REMICADE partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF, chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la Commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX.	Oui
CIMZIA (certolizumab p égol) <i>UCB Pharma</i> SA	Non	CIMZIA, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate. CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	01/10/2014 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres anti-TNF dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD).	Oui
			22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important (Pas d'ISP)	Sans objet	

SIMPONI (golimumab) MSD France	Non	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.	01/02/2012 (Inscription)	Important (Pas d'ISP)	La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de rhumatisme psoriasique.	Oui
Inhibiteurs d'interleukines						
STELARA (ustékinumab) anti-IL 12 et 23 Janssen-Cilag	Non	STELARA, seul ou en association avec le MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	Compte tenu : - de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF, - d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF sur un critère de jugement secondaire, - de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF et - de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire, STELARA, seul ou en association au MTX, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anti-TNF dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent DMARD a été inadéquate.	Oui
TALTZ (ixékizumab) Anti IL17A Lilly	Oui	TALTZ seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	04/04/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	En l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments biologiques disponibles dans le traitement du rhumatisme psoriasique, la Commission de la Transparence considère que TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4						
OTEZLA (aprémilast) Celgene	Non	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.	02/12/2015 (Inscription)	<u>Insuffisant</u> en monothérapie <u>Faible</u> en association quand bDMARD non envisagé (Pas d'ISP)	Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données versus comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	Oui

Inhibiteurs de Janus Kinase						
XELJANZ (tofacitinib) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.	05/12/2018 (Inscription)	Modéré (Pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.	Oui

A noter que la spécialité ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la co-stimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017 dans le traitement, seul ou en association avec le MTX, du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant à ce jour aucune demande de prise en charge n'a été sollicitée par le laboratoire dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).

TREMFYA (guselkumab, anti-IL23) et RINVOQ (upadacitinib, anti-JAK) ont obtenu une AMM le 22/11/2020 et le 22/01/2021 dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). Ces deux spécialités peuvent être utilisées en monothérapie ou en association au méthotrexate. Leur évaluation par la Commission de la Transparence est en cours à la date du présent avis. Ils sont retenus comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Des thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en particulier axiales **Erreur ! Signet non défini..**

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte en cas de réponse inadéquate, ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) sont les médicaments cités ci-dessus.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude de phase IIIb, de supériorité, randomisée, comparative (EXCEED), évaluant l'efficacité et la sécurité du sécukinumab par rapport à l'adalimumab. Il s'agit de la première étude comparative du sécukinumab par rapport à un comparateur actif dans le rhumatisme psoriasique. Pour rappel, ces résultats avaient été demandés par la Commission dans ses avis du 22 juin 2016 et du 26 juin 2019.

05.1 Etude EXCEED

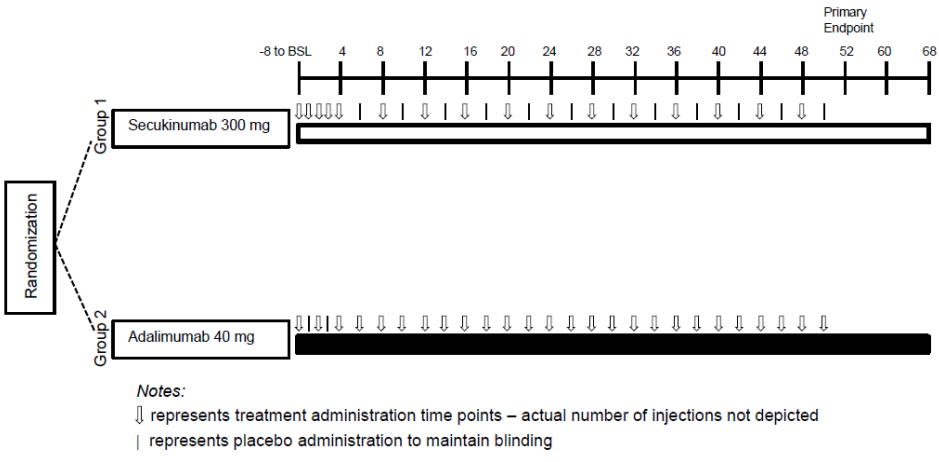
5.1.1 Méthode

Etude EXCEED ³	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité du sécukinumab par rapport à l'adalimumab chez les patients naïfs de traitements biologiques atteints de rhumatisme psoriasique actif.
Méthode	Etude de phase IIIb de supériorité, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus adalimumab.
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés ≥ 18 ans - Atteints de rhumatisme psoriasique répondant aux critères CASPAR⁴ et diagnostiqué depuis au moins 6 mois à l'inclusion - Rhumatisme psoriasique actif défini par la présence d'au moins 3/76 articulations gonflées et au moins 3/78 articulations douloureuses - Atteints d'un psoriasis en plaques actif avec au moins une plaque psoriasique d'un diamètre ≥ 2 cm ou des modifications des ongles compatibles avec le psoriasis ou des antécédents documentés de psoriasis en plaques - Avec une réponse inadéquate à au moins 1 traitement de fond conventionnel - Négatifs pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP (<i>anti-cyclic citrullinated peptide</i>), - Traitement à dose stable ≤ 10 mg/jour par prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation et jusqu'à la semaine 52 - Réponse insuffisante à un traitement d'au moins 4 semaines par AINS⁵ ou intolérance après au moins une dose d'AINS - Traitement à dose stable par AINS depuis au moins deux semaines avant la randomisation et jusqu'à la semaine 52
Principaux critères de non-inclusion	- Patient précédemment traité par un traitement biologique pour le RP ou le psoriasis - Femmes enceintes, allaitantes ou femmes en âge de procréer sans moyens de contraception - Radiographie thoracique ou IRM (Imagerie par résonance magnétique) thoracique révélant une infection ou malignité dans les 3 mois avant inclusion - Traitement par opioïdes puissants - Utilisation continue de traitement médicamenteux interdits contre le psoriasis (Corticostéroïdes topique ou thérapie aux ultraviolets) lors de la randomisation. - Traitements antérieurs par une thérapie de déplétion cellulaire, y compris, mais sans s'y limiter, des traitements anti-CD20 ou des agents expérimentaux. - Hypersensibilité aux traitements du protocole ou à l'un des excipients ou aux traitements de classes chimiques similaires. - Pathologie inflammatoire active autre que le psoriasis en plaques ou tout autre pathologie rendant l'utilisation d'un immunomodulateur jugée risquée selon l'investigateur - Antécédents de troubles hépatiques ou rénaux significatifs - Antécédents d'infection chronique ou infection systémique récente ou de maladie lymphoprolifératives

³ McInnes A I. Et al. on behalf of EXCEED Study Group. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. Lancet 2020; 395: 1496–505.

⁴ Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

⁵ Antiinflammatoire non stéroïdien

Schéma de l'étude	 Notes: ↓ represents treatment administration time points – actual number of injections not depicted - represents placebo administration to maintain blinding Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement (sécukinumab 300 mg ou adalimumab 40 mg) selon un ratio 1 :1. La durée de l'étude était de 52 semaines.
Traitements étudiés	Le groupe sécukinumab a reçu une dose de sécukinumab 300 mg (2 seringues pré-remplies de 1ml) à la semaine 0, puis une dose à la semaine 1, 2, 3 et 4 suivis par une dose toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 (posologie validée par l'AMM uniquement pour les patients atteints de psoriasis en plaque modéré à sévère concomitant ou pour les patients qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα). Le groupe sécukinumab a également reçu une injection de placebo lors de visites données pour maintenir l'aveugle. Le groupe adalimumab a reçu une dose d'adalimumab de 40 mg (1 seringue préremplie) à la semaine 0 puis une dose toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 50 (posologie validée par son AMM). Le groupe adalimumab a également reçu des injections de placebo lors de visites données pour maintenir l'aveugle. La posologie et la fréquence d'administration correspondaient à celles mentionnées dans le RCP en vigueur de l'adalimumab.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients atteignant une réponse ACR20⁶ à la semaine 52.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Les critères secondaires ont été hiérarchisés selon l'ordre suivant pour contrôler l'inflation du risque alpha dû aux analyses multiples : 1. Proportion de patients atteignant une réponse PASI 90⁷ à la semaine 52. 2. Proportion de patients atteignant une réponse ACR50 à la semaine 52. 3. Amélioration du score HAQ-DI⁸ à la semaine 52 par rapport à la semaine 0 4. Proportion de patients atteignant la résolution de l'enthésite basé sur le LEI⁹ à la semaine 52 A noter que d'autres critères de jugement secondaires non-hiérarchisés (exploratoires) concernant le rhumatisme psoriasique, le psoriasis ainsi que la qualité de vie des patients ont été évalués à la semaine 52. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ceux-ci ne sont pas présentés.
Taille de l'échantillon	En faisant l'hypothèse que la proportion de patients atteignant l'ACR20 à la semaine 52 serait de 50 % dans le groupe adalimumab et de 62 % dans le groupe sécukinumab comme observé dans

⁶ L'ACR (*American College of Rheumatology*) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans le rhumatisme psoriasique. Il prend en compte le nombre d'articulations douloureuses à la pression (NAD sur 78), le nombre d'articulations gonflées ou synovites (NAG sur 76), la douleur évaluée par le patient, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et par le médecin, le statut fonctionnel et l'inflammation biologique.

La réponse ACR 20 correspond à : au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion du nombre NAD et du NAG et au moins 20 % d'amélioration par rapport à la valeur d'inclusion sur au moins 3 des 5 paramètres suivants :

- la douleur évaluée par le patient (Echelle Visuelle Analogique - EVA) ;
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA)
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA) ;
- le statut fonctionnel mesuré par le score HAQ-DI ;
- l'inflammation biologique, mesurée par le dosage de la CRP.

⁷ PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) : indice composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et de la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieurs et supérieurs). Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Une réponse PASI 90 traduit une diminution d'au moins 90 % (disparition complète des lésions psoriasiques) du score PASI initial.

⁸ Score du *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

⁹ LEI (*Leeds enthesitis Index*)

	les études FUTURE 2 et FUTURE 3 chez les patients naïfs de traitement biologique, 425 patient par groupe étaient nécessaires pour démontrer une différence de 12 % statistiquement significative entre le sécukinumab et l'adalimumab à l'aide d'un test de Chi2 avec un risque d'erreur alpha de 5 % et une puissance de 94 %.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Population d'analyse</u> Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population en ITT (intention de traiter) définie comme tous les patients randomisés. Les patients ont été analysés selon le groupe de traitement attribué à la randomisation. Pour des critères spécifiques, la population considérée était restreinte : - Les critères psoriasiques (PASI 75, 90, 100) : la population considérée était seulement les patients ayant un psoriasis actif surface corporelle >3 % à l'inclusion - Les critères relatifs à l'enthésite (LEI, SPARCC¹⁰) : La population considérée était seulement les patients ayant une enthésite basée sur le SPARCC ou le LEI à l'inclusion. Les analyses de tolérance de la période ont été conduites jusqu'à la semaine 68 sur tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients ont été analysés selon le groupe de traitement attribué à la randomisation. <u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> L'ensemble des analyses des critères de jugement a été effectué avec des tests bilatéraux et un risque alpha global de 5 %. Une procédure hiérarchique a été mise en place pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés pour contrôler l'inflation du risque alpha dû aux analyses multiples. Si le résultat d'un test de la séquence hiérarchique était non significatif, alors les tests suivants étaient considérés comme exploratoires. <u>Gestion des données manquantes</u> La méthode d'imputation multiple a été utilisée pour la gestion des données manquantes des variables catégorielles. La méthode d'analyse principale pour les variables continues d'efficacité et de données de santé a été les modèles mixtes en mesures répétées (MMRM).

5.1.2 Résultats d'efficacité

► Disposition et caractéristiques des patients

Au total, 853 patients ont été randomisés, 427 patients dans le groupe sécukinumab et 426 patients dans le groupe adalimumab, correspondant à la population ITT.

Au total, 144 patients (16,9 %) sont sortis de l'étude avant la semaine 52 :

- 89 patients (20,8 %) dans le groupe adalimumab : les raisons les plus fréquentes ont été l'arrêt sur décision du patient (9,6 %), le manque d'efficacité (5,4 %) et les événements indésirables (4,9 %).
- 55 patients (12,9 %) dans le groupe sécukinumab : les raisons les plus fréquentes ont été l'arrêt sur décision du patient (5,2 %), les événements indésirables (3,1 %), et le manque d'efficacité (2,6 %).

¹⁰ SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

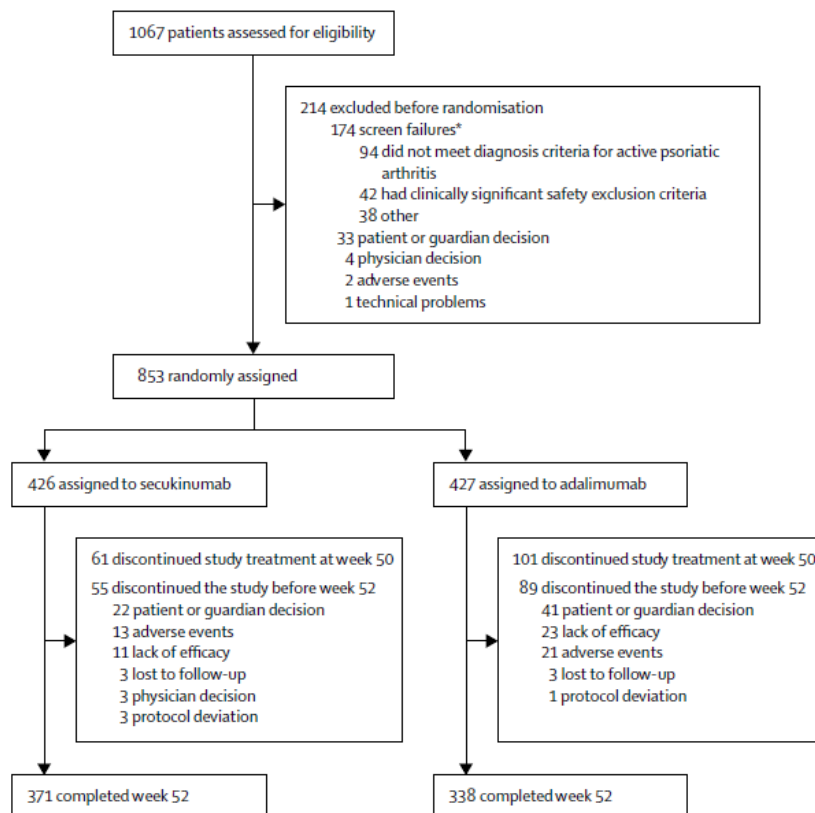


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude EXCEED

Les caractéristiques démographiques, la durée d'évolution de la maladie et les caractéristiques à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes de traitement.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 49 ans avec une majorité de patients de sexe masculin (51 %). Le poids moyen des patients était de 83,8 kg avec un IMC moyen de 28,8 kg/m². La durée moyenne depuis le premier diagnostic de rhumatisme psoriasique était de 5,4 ans. A l'inclusion, les valeurs moyennes de NAG¹¹, NAD¹² et du score HAQ-DI étaient respectivement de 20 ; 10 et 1,3 et étaient similaires entre les groupes de traitement.

A l'inclusion, 58 % des patients avaient un score LEI > 0, 74 % un score SPARCC d'enthésite > 0, et 30 % un taux de CRP > 10 mg/L. De plus, 49 % des patients avaient un psoriasis actif, équivalent à plus de 3 % de la surface corporelle atteinte et 25 % des patients avait une surface corporelle atteinte > 10 % ou un PASI ≥ 10 synonymes d'un psoriasis en plaque modéré à sévère.

Des différences entre les groupes de traitement concernant certaines caractéristiques démographiques et cliniques ont été retrouvées, notamment la proportion de femmes (51,2 % pour le groupe secukinumab et 46,4 % pour le groupe adalimumab) ainsi que la proportion de patients ayant un score LEI > 0 (55 % pour le groupe secukinumab et 62 % pour le groupe adalimumab).

► Critère de jugement principal : pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à S52

A la semaine 52, la proportion de patients ayant une réponse ACR20 a été de 67 % pour le groupe secukinumab et de 62 % pour le groupe adalimumab. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes au risque d'erreur alpha 5 % ($\Delta = 5\%$; OR = 1,30 ; IC_{95%} [0,98 ; 1,72] ; p = 0,0719).

A noter qu'une analyse de sensibilité menée avec une imputation des non-répondeurs (NRI) suggère la supériorité du groupe secukinumab vs adalimumab (67 % vs 59 % ; OR = 1,38 ; IC_{95%} [1,04 ; 1,83]). A noter qu'une analyse de sous-groupe pré-spécifiée exploratoire a également été effectuée chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère représentant 25% de la population de l'étude et correspondant à la posologie de l'AMM. Les résultats de cette analyse de sous-groupe rapportent

¹¹ NAG (Nombre d'articulation gonflées)

¹² NAD (Nombre d'articulation douloureuses)

un taux de répondeur ACR 20 de 76 % vs 68 % (p non ajustée= 0,1752) sous sécukinumab et sous adalimumab respectivement.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés compte tenu de l'approche séquentielle hiérarchique de contrôle du risque alpha global de 5 % prédéfinie, et de la non-significativité du résultat sur le critère de jugement principal.

A titre informatif, les résultats suggèrent la supériorité du sécukinumab sur le critère PASI 100 mais l'absence de supériorité sur les critères ACR50, HAQ DI et LEI.

5.1.3 Résultats de tolérance

Les données de tolérances ont été analysées jusqu'à la semaine 68 sur la population de tolérance (tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement).

Les pourcentages de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) ont été similaires entre le groupe adalimumab (81,7 %) et le groupe sécukinumab (79,6 %). Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été également similaire entre les deux groupes (8,7 % pour le sécukinumab et 8,4 % pour l'adalimumab).

Un décès a été rapporté dans le groupe sécukinumab à la suite d'un cancer du côlon, il n'a pas été considéré par l'investigateur comme lié au traitement.

Le pourcentage de patients avec un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été plus faible dans le groupe sécukinumab (4,2 %) par rapport au groupe adalimumab (7,5 %).

Les EI les plus fréquents ont été des rhinopharyngites (20,7 % dans le groupe sécukinumab vs 19,7 % dans le groupe adalimumab), les infections respiratoires hautes (9,9 % vs 12,6 %) ainsi que les céphalées (8,5% vs 7,7 %).

Les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes dans le groupe adalimumab (6,6 %) que dans le groupe sécukinumab (0,9 %).

05.2 Résumé & discussion

L'étude EXCEED est une étude de phase IIIb, de supériorité, randomisée, comparative, en double aveugle évaluant l'efficacité et la sécurité du sécukinumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF α). Il s'agit de la première étude comparative du sécukinumab par rapport à un comparateur actif dans le rhumatisme psoriasique. Pour rappel, dans son avis initial du 22 juin 2016, la Commission avait regretté l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable et avait demandé à être destinataire des résultats de l'étude EXCEED alors en cours.

Les patients inclus dans l'étude EXCEED étaient atteints de rhumatisme psoriasique, avaient eu une réponse inadéquate à un au moins un traitement de fond conventionnel et étaient naïfs de traitement biologique.

Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitements (sécukinumab 300 mg ou adalimumab 40 mg) selon un ratio 1 : 1. La posologie de l'adalimumab était celle validée par son AMM alors que celle du sécukinumab correspondait à la posologie recommandée pour les patients avec un psoriasis en plaque actif modéré à sévère concomitant (25 % des patients de l'étude). A noter également que le traitement était administré en monothérapie uniquement.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes de traitement.

► Efficacité

Le critère de jugement principal ainsi que les critères de jugement secondaires ont été analysés à la semaine 52. Une procédure d'analyse hiérarchique a été mise en place entre le critère de

jugement principal et certains critères de jugement secondaires afin de contrôler le risque alpha bilatéral à 0,05.

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la semaine 52 (67 % dans le groupe sécukinumab vs 62 % dans le groupe adalimumab ($\Delta = 5$ % ; OR = 1,30 ; IC_{95%} [0,98 ; 1,72] ; p = 0,0719). Les résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (notamment qualité de vie) sont considérés comme exploratoires du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique.

► Tolérance

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable a été similaire entre les deux groupes (81,7 % dans le groupe adalimumab et 79,6 % dans le groupe sécukinumab) ainsi que la proportion d'événements indésirables graves (8,7 % pour le sécukinumab et 8,4 % pour l'adalimumab).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des rhinopharyngites, des infections des voies aériennes supérieures et des céphalées.

La fréquence des réactions au site d'injection a été plus faible pour le groupe sécukinumab (0,9 %) que pour le groupe adalimumab (6,6 %).

Au total, le profil de tolérance observé dans cette étude a été cohérent avec le profil de tolérance connu du sécukinumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de spondyloarthrite axiale et de psoriasis en plaques modéré à sévère.

► Discussion

Au total, l'étude EXCEED n'a pas permis de démontrer la supériorité de sécukinumab en monothérapie par rapport à l'adalimumab en termes de réponse ACR20 (critère de jugement principal) chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec une réponse inadéquate à un précédent traitement de fond conventionnel. La tolérance semblait similaire à celle de l'adalimumab et en ligne avec le profil de tolérance connu du sécukinumab.

De plus cette étude présente plusieurs limites, notamment :

- l'utilisation d'une posologie non conforme à l'AMM pour la majorité des patients. Seuls les patients ayant un psoriasis en plaque actif modéré à sévère concomitant (25 % des patients) ont reçu la posologie de l'AMM dans cette étude,
- l'utilisation du sécukinumab uniquement en monothérapie, alors que l'AMM du sécukinumab prévoit qu'il puisse être associé au méthotrexate,
- le choix de l'ACR20 représente un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).

A noter que les résultats de cette étude n'ont pas été intégrés dans le RCP.

Au vu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, le sécukinumab conserve sa place dans la stratégie thérapeutique de traitement du rhumatisme psoriasique actif.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur le rhumatisme psoriasique et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis l'évaluation par la Commission de la Transparence du 22 juin 2016 et du 26 juin 2019, la place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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

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

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces nouvelles données qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 22 juin 2016 et du 26 juin 2019).

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 19 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
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) <u>COSENTYX 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 163 6 1) <u>COSENTYX 300 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 163 7 8)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA S.A.S
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 janvier 2015 (psoriasis en plaques chez l'adulte) Extensions d'indications : 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 Plan de Gestion des Risques européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en médecine interne ou en pédiatrie. Médicament d'exception
Code ATC	L02BG04