

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sécukinumab

COSENTYX 75 et 150 mg,**seringue préremplie et stylo prérempli (dosage à 150 mg
uniquement)****Nouvelles indications****Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

- **Arthrite juvénile idiopathique**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) dans les indications :

- l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).
- l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).

Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'arthrite juvénile active liée à l'enthésite et des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'arthrite juvénile psoriasique active.

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 6 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile psoriasique active.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation pour soulager la douleur et la raideur, et aussi prévenir ou ralentir les lésions articulaires. La prise en charge se fait en milieu spécialisé et fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ainsi qu'à des traitements de fond, qui peuvent être conventionnels synthétiques (csDMARD) comme le méthotrexate le plus utilisé, ou encore le léflunomide (hors AMM), biologiques

(bDMARD), notamment les anti-TNF alpha selon la forme de l'AJI ou une thérapie ciblée synthétique (tsDMARD) anti-JAK avec le tofacitinib.

L'AJI liée à l'enthésite

Les thérapies biologiques disposant d'une AMM et prises en charge dans l'AJI liée à l'enthésite après échec de csDMARD sont les 2 anti-TNF α suivants par voie SC :

- l'éta nercept (ENBREL et ses biosimilaires) chez l'adolescent à partir de 12 ans.
- l'adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires) chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans.

Place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique

COSENTYX (sécukinumab), anti-IL17, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par csDMARD. Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne après échec de csDMARD en alternative aux anti-TNF ou en 3^e ligne après échec d'un anti-TNF, utilisé en association ou non au méthotrexate. Néanmoins compte-tenu de l'absence de comparaison directe versus anti-TNF, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation d'un anti-TNF en 2^e ligne lorsque cela est possible.

L'arthrite psoriasique juvénile

Les thérapies ciblées disposant d'une AMM dans l'arthrite psoriasique juvénile après échec de csDMARD sont les suivants :

- un anti-TNF α par voie SC : l'éta nercept (ENBREL et ses biosimilaires) chez l'adolescent à partir de 12 ans.
- un anti-JAK par voie oral : le tofacitinib (XELJANZ) chez l'enfant à partir de 2 ans. A noter que sa place dans la stratégie thérapeutique a été réservée en échec d'au moins une biothérapie (soit en 3^e ligne et plus) par la Commission et qu'il n'est, à ce jour, pas pris en charge dans cette indication.

Place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique

COSENTYX (sécukinumab), anti-IL17, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par csDMARD. Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne ou plus après échec de csDMARD, en association ou non au méthotrexate.

Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, il s'agit d'une alternative au seul anti-TNF disponible, l'éta nercept. Néanmoins, compte-tenu de l'absence de comparaison directe versus éta nercept, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec ce dernier, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation de l'éta nercept en 2^e ligne lorsque cela est possible, excepté lorsqu'il existe une atteinte psoriasique cutanée pour laquelle les données chez l'adulte ont démontré la supériorité du sécukinumab par rapport à l'éta nercept et celles obtenues chez l'enfant de 6 à 17 ans, bien qu'exploratoires, semblent conforter cette supériorité (80 % de répondeurs PASI75 avec le sécukinumab vs 66 % avec l'éta nercept et 71 % de répondeurs PASI 90 vs 31 % avec l'éta nercept).

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, il s'agit du seul traitement de fond disponible en 2^e ligne.

Synthèse des conclusions

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indications concernées	<p>« Arthrite juvénile idiopathique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Arthrite juvénile liée à l'enthésite <p>Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Arthrite juvénile psoriasique <p>Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. »</p>
SMR	<p>AJI liée à l'enthésite : SMR important</p> <p>AJI psoriasique : SMR important</p>
ASMR	<p>AJI liée à l'enthésite : ASMR V dans la prise en charge</p> <p>AJI psoriasique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patients de 6 à 11 ans : ASMR IV dans la prise en charge – Chez les patients de 12 ans et plus : ASMR V dans la prise en charge
ISP	<p>COSENTYX (sécukinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Arthrite juvénile liée à l'enthésite</p> <p>COSENTYX (sécukinumab), anti-IL17, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par csDMARD. Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne après échec de csDMARD en alternative aux anti-TNF ou en 3^e ligne après échec d'un anti-TNF utilisé en association ou non au méthotrexate. Néanmoins compte tenu de l'absence de comparaison directe versus anti-TNF, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation d'un anti-TNF en 2^e ligne lorsque cela est possible.</p> <p>Arthrite psoriasique juvénile</p> <p>COSENTYX (sécukinumab), anti-IL17, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par csDMARD. Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne ou plus après échec de csDMARD en association ou non au méthotrexate.</p> <p>Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, il s'agit d'une alternative au seul anti-TNF disponible, l'étanercept. Néanmoins, compte tenu de l'absence de comparaison directe versus étanercept, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec ce dernier, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation de l'étanercept en 2^e ligne lorsque cela est possible, excepté lorsqu'il existe une atteinte psoriasique cutanée pour laquelle les données chez l'adulte ont démontré la supériorité du sécukinumab par rapport à l'étanercept et celles obtenues chez l'enfant de 6 à 17 ans, bien qu'exploratoires, semblent conforter cette supériorité (80 % de répondeurs</p>

PASI75 avec le sécukinumab vs 66 % avec l'étanercept et 71 % de répondeurs PASI 90 vs 31 % avec l'étanercept).

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, il s'agit du seul traitement de fond disponible en 2^e ligne.

Population cible

La population cible de COSENTYX (sécukinumab) est estimée entre 44 et 220 patients :

- 37 à 189 patients dans la forme liée à l'enthésite
- et 6 à 31 patients dans la forme associée au psoriasis.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	7
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	11
5.1 Médicaments	11
5.2 Comparateurs non médicamenteux	13
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	13
7. Analyse des données disponibles	14
7.1 Efficacité	14
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	22
7.4 Résumé & discussion	23
7.5 Programme d'études	26
8. Place dans la stratégie thérapeutique	26
8.1 L'AJI liée à l'enthésite	26
8.2 L'arthrite psoriasique juvénile	27
9. Conclusions de la Commission	27
9.1 Service Médical Rendu	27
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	30
9.3 Population cible	31
10. Autres Recommandations de la Commission	32
11. Informations administratives et réglementaires	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription de **COSENTYX (sécukinumab) 75 mg et 150 mg en seringue préremplie et en stylo prérempli**¹ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 20/07/2022 (procédure centralisée) dans les indications suivantes relatives à l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) :

- « COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP).
- « COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal appartenant à la classe des inhibiteurs de l'interleukine 17A (anti-IL17A) s'administrant par voie sous-cutanée (SC). Il s'agit du 1^{er} inhibiteur d'interleukine disponibles dans ces deux indications.

A noter que COSENTYX (sécukinumab) a déjà été évalué par la Commission dans d'autres indications rhumatologiques chez l'adulte notamment dans le traitement :

- de la spondylarthrite axiale non radiographique active le 16 septembre 2020 (SMR modéré et ASMR V par rapport aux anti-TNF α)² ;
- du rhumatisme psoriasique actif le 22 juin 2016 (SMR modéré, ASMR V par rapport aux anti-TNF α et à l'ustekinumab)³.

2. 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.

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

¹ La présentation sous forme de stylo prérempli est uniquement disponible pour le dosage de 150 mg

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour COSENTYX (sécukinumab) du 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211082/fr/cosentyx-spondyloarthrite-axiale-non-radiographique-secukinumab

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour COSENTYX (sécukinumab) du 22 juin 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2633888/fr/cosentyx-secukinumab-immunosuppresseur-anti-interleukine-17-a

- *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).

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

- **Arthrite juvénile liée à l'enthésite**
Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP).
- **Arthrite juvénile psoriasique**
Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP). »

3. Posologie

« COSENTYX est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles COSENTYX est indiqué.

Posologie

[...]

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile liée à l'enthésite (AJI liée à l'enthésite) et arthrite juvénile psoriasique (AJI psoriasique)

La dose recommandée est basée sur le poids corporel (Tableau 1) et administrée en injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 75 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 75 mg. Chaque dose de 150 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 150 mg.

Tableau 1. Dose recommandée pour l'arthrite juvénile idiopathique

Poids corporel au moment de l'administration	Dose recommandée
< 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg

Les solutions injectables de 150 mg et 300 mg en seringue préremplie et en stylo prérempli ne sont pas indiquées pour une administration aux patients pédiatriques ayant un poids < 50kg. Cosentyx peut

être disponible dans d'autres dosages et/ou présentations en fonction des besoins de traitement individuels.

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

Populations particulières

- *Patients âgés (65 ans et plus)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

- *Insuffisance rénale / insuffisance hépatique*

COSENTYX n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée.

- *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de COSENTYX n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans présentant un psoriasis en plaques ou une des catégories d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) : AJI liée à l'enthésite et AJI psoriasique.

La sécurité et l'efficacité de COSENTYX chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans d'autres indications n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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 seringue ou le stylo ne doivent pas être agité(s).

Après une formation adéquate à la technique de l'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes ou se faire injecter COSENTYX par un aidant si le médecin juge cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi adapté des patients. Les patients ou les aidants doivent être informés de la nécessité d'injecter la totalité du contenu de COSENTYX conformément aux instructions fournies dans la notice. Des instructions détaillées concernant l'administration sont fournies dans la notice. »

4. Besoin médical

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est un terme désignant un groupe hétérogène de rhumatismes inflammatoires de cause inconnue, touchant l'enfant de moins de 16 ans pendant une durée supérieure à 6 semaines. Ces affections sont en général d'évolution longue, sur plusieurs années, et parfois, persistent à l'âge adulte. Elles entraînent un handicap important en raison de l'intensité des douleurs et peuvent être responsables d'une destruction articulaire ou d'un remodelage osseux.

La prévalence des AJI en Europe et en Amérique du Nord varie de 16 à 150/100 000. En France, on estime que le nombre d'enfants âgés de moins de 16 ans atteints d'AJI se situe aux alentours de 4 000 patients⁴.

⁴ Protocole National de Diagnostic et de Soins - Arthrites Juvéniles Idiopathiques (2017)

Selon la classification de l'*International League of Associations for Rheumatology* (ILAR)⁵, l'AJI compte sept entités cliniques différentes, chacune ayant une présentation clinique distincte et dans certains cas un terrain génétique différent :

- La forme systémique d'AJI, dite maladie de Still : 4-17 % des cas
- La forme oligoarticulaire qui se décompose en deux sous-groupes (oligoarticulaire persistante ou étendue) en fonction de l'évolution après 6 mois : 27-56 % des cas
- La forme polyarticulaire sans facteur rhumatoïde (FR-) : 11 à 28 % des AJI
- La forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde (FR+) : 2 à 7 % des AJI
- **L'AJI associée aux enthésopathies ou arthrite liée à l'enthésite : 3-11 %**
- **L'AJI associée au psoriasis ou rhumatisme psoriasique : 2-11 %**,
- Les arthrites indifférenciées

Une nouvelle classification en 5 formes proposée par le PReS (*Pediatric Rheumatology European Society*) est en cours de validation⁶.

L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation pour soulager la douleur et la raideur, et aussi prévenir ou ralentir les lésions articulaires. La prise en charge se fait en milieu spécialisé et fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ainsi qu'à des traitements de fond, qui peuvent être conventionnels (csDMARD) comme le méthotrexate le plus utilisé, ou encore le léflunomide (hors AMM), ou biologiques (bDMARD), notamment les anti-TNF alpha selon la forme de l'AJI et synthétiques (tsDMARD) comme les inhibiteurs de janus kinase (anti-JAK) avec le tofacitinib.

L'AJI liée à l'enthésite⁷

L'AJI liée à l'enthésite représenterait 3 à 11 % des cas d'AJI et toucherait majoritairement des garçons (environ 60 % des cas). Elle débute en moyenne vers l'âge de 10-12 ans. Sur le plan clinique, l'arthrite associée aux enthésopathies se traduit principalement par une arthrite, une atteinte des enthèses et une uvéite antérieure aiguë. L'atteinte est le plus souvent oligoarticulaire durant les 6 premiers mois de la maladie (4 articulations touchées au maximum), les articulations les plus communément touchées lors du diagnostic étant les articulations sacro-iliaques, les genoux, les chevilles et les hanches. Les articulations des pieds et des orteils sont aussi fréquemment atteintes. Les manifestations axiales (lombalgies et fessalgies) ne sont présentes initialement que chez 25 % des patients mais deviennent plus fréquentes après quelques années d'évolution.

Les thérapies biologiques disposant d'une AMM et prises en charge dans l'AJI liée à l'enthésite après échec de csDMARD sont les 2 anti-TNF α suivants par voie SC :

- ENBREL (étanercept) et ses biosimilaires : chez l'adolescent à partir de 12 ans.
- HUMIRA (adalimumab) et ses biosimilaires : chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans.

Dans la mesure où l'on dispose actuellement, dans l'AJI liée à l'enthésite en échec de csDMARD, uniquement de 2 anti-TNF α et compte tenu d'une proportion importante de patients non-répondeurs à ces traitements et des phénomènes d'échappement thérapeutiques, il peut être considéré que le besoin médical est partiellement couvert. Par conséquent, il persiste le besoin de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans cette indication.

⁵ Petty R. E. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004;31:390-2

⁶ Alberto Martini et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, *Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus.* *J Rheumatol* 2019;46:190-197

⁷ Données ORPHANET consultée en octobre 2022

L'arthrite psoriasique juvénile⁸

L'arthrite psoriasique juvénile (représente moins de 2 à 11 % de l'ensemble des AJI). Il s'agit d'une entité hétérogène caractérisée par la présence d'arthrite et de psoriasis, ou à défaut par une arthrite accompagnée d'au moins deux des signes suivants : dactylite, piqueté unguéal ou onycholyse, antécédent familial de psoriasis chez un parent du premier degré.

On distingue deux formes :

- l'une plus fréquente chez les filles avec un âge de début de l'ordre de 6 ans, proche des oligoartrites avec risque d'uvéite,
- l'autre plus tardive et plus fréquente chez les garçons, proche des spondylarthropathies.

Les thérapies ciblées disposant d'une AMM dans l'arthrite psoriasique juvénile après échec de csDMARD sont les suivants :

- un anti-TNF α par voie SC : l'éta nercept (ENBREL et ses biosimilaires) chez l'adolescent à partir de 12 ans.
- un anti-JAK par voie orale : le tofacitinib (XELJANZ) chez l'enfant à partir de 2 ans. A noter que sa place dans la stratégie thérapeutique a été réservée en échec d'au moins une biothérapie (soit en 3^{ème} ligne et plus) par la Commission et qu'il n'est, à ce jour, pas pris en charge dans cette indication.

Dans l'AJI psoriasique en cas échec de csDMARD, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par un seul anti-TNF α (l'éta nercept) et uniquement à partir de 12 ans, le tofacitinib n'étant pas pris en charge à ce jour. Par conséquent, il est nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés dans cette indication, notamment chez les moins de 12 ans.

⁸ Données ORPHANET consultée en octobre 2022

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de COSENTYX (sécukinumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite et de de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus et ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement de fond conventionnel.

5.1 Médicaments

5.1.1 Arthrite juvénile active liée à l'enthésite

Tableau 2 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) dans l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
HUMIRA (adalimumab) ABBVIE <i>Et ses biosimilaires</i>	Non	Traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.	22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important (absence d'ISP)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique , chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux AINS, au méthotrexate et à la sulfasalazine	Oui
			01/04/2015 (Extension indication)			
ENBREL (étanercept) PFIZER <i>Et ses biosimilaires</i>	Non	Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.	10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)	Modéré (absence d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge du traitement de l'oligoarthrite extensive, l'arthrite associée aux enthésopathies et l'arthrite psoriasique, ENBREL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.	Oui
			22/06/2016 (Extension indication)			

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Arthrite juvénile psoriasique active

Tableau 3 : Rappel des indications AMM, SMR et ASMR des comparateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) dans l'arthrite juvénile psoriasique active

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ENBREL (étanercept) PFIZER <i>Et ses biosimi- laires</i>	Non	Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.	10/07/2019 (Renouvellement d'inscription)	Modéré (absence d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge du traitement de l'arthrite psoriasique	Oui
			22/06/2016 (Extension indication)			
XELJANZ (tofacitinib) PFIZER	Non	Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.	20/04/2022 (Extension d'indication)	Important (absence d'ISP)	En l'absence de données comparatives directes versus les autres médicaments biologiques disponibles, ASMR V dans la stratégie de prise en charge des arthrites juvéniles idiopathiques polyarticulaires (polyarthrite à facteur rhumatoïde positif [RF+] ou négatif [RF-] et oligoarthrite étendue) et du rhumatisme psoriasique (RP) juvénile chez les patients âgés de 2 ans et plus, ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur.	Non à ce jour

A noter que XELJANZ (tofacitinib), qui a obtenu une AMM le 30/09/2021, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de COSENTYX (sécukinumab) (date de début de l'inclusion dans l'étude JUNIPERA : 23/05/2017) compte tenu d'un développement concomitant.

5.2 Comparsateurs non médicamenteux

Les comparsateurs non-médicamenteux de COSENTYX (sécukinumab) dans cette indication sont la rééducation fonctionnelle comprenant des appareillages fait sur mesure, de la kinésithérapie et de l'ergothérapie⁴.

Conclusion

Les comparsateurs cliniquement pertinents de COSENTYX (sécukinumab) 75 mg et 150 mg sont :

- dans l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite : les deux médicaments cités dans le Tableau 2
- dans l'arthrite juvénile psoriasique active : les médicaments cités dans le Tableau 3. Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec XELJANZ (tofacitinib) à la date de la présente évaluation.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ Prise en charge en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité COSENTYX (sécukinumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec les libellés suivants pas totalement superposables à ceux de l'AMM européenne :

- "COSENTYX is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis (ERA) in patients 4 years of age and older."
- "COSENTYX is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in patients 2 years of age and older."

7. Analyse des données disponibles

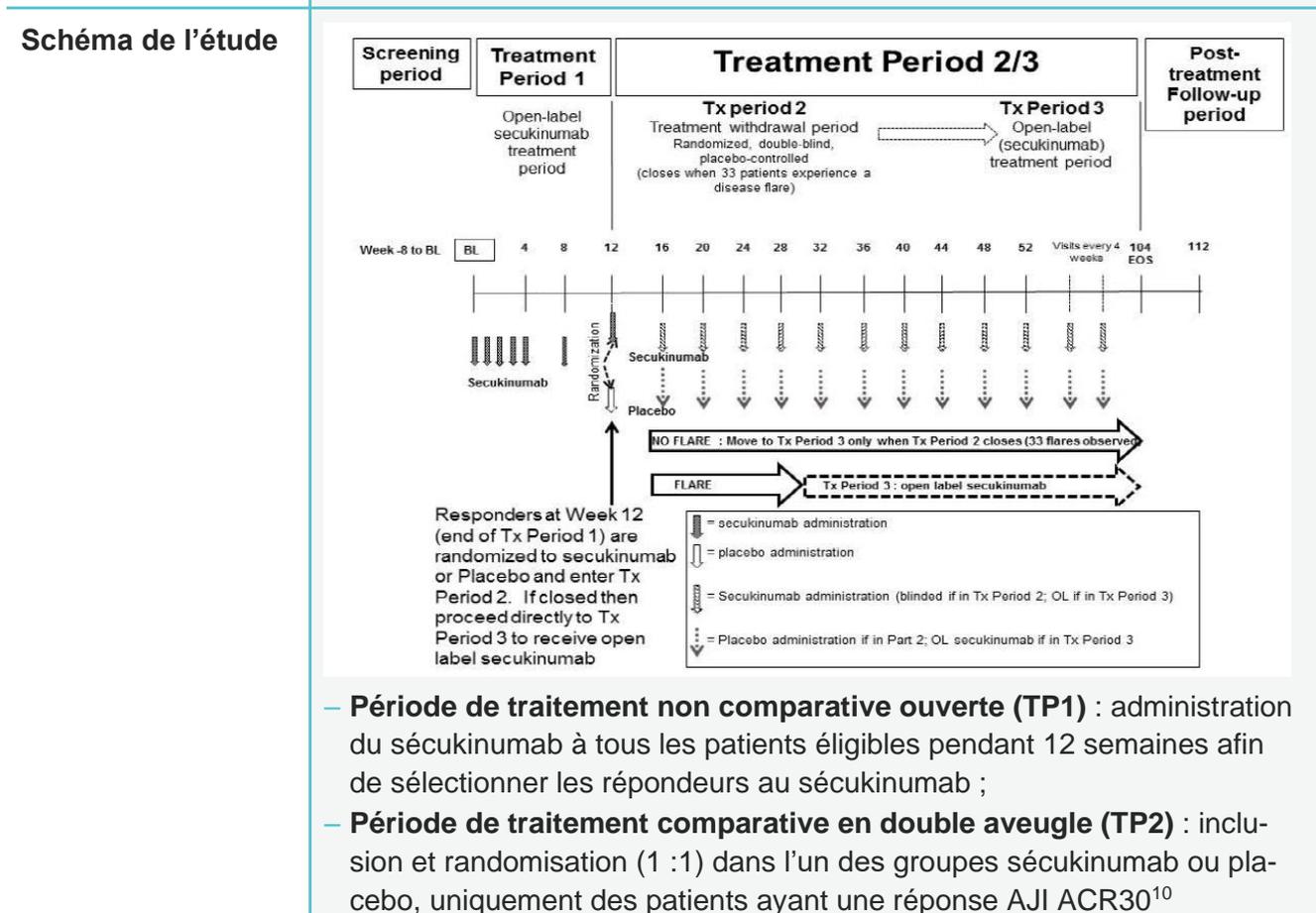
L'évaluation de COSENTYX (sécukinumab) dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI liée à l'enthésite et AJI psoriasique) repose principalement sur les données de l'étude JUNIPERA (CAIN457F2304), étude de phase III comparative, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à la rechute de la maladie chez des patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'AJI liée à l'enthésite active ou d'AJI psoriasique active en échec des traitements conventionnels et répondeurs à un traitement initial de 12 semaines par sécukinumab.

7.1 Efficacité

Référence	Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial (JUNIPERA)⁹.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03031782
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à la rechute de la maladie chez des patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints d'AJI liée à l'enthésite active ou d'AJI psoriasique active en échec des traitements conventionnels et répondeurs à un traitement initial de 12 semaines par sécukinumab.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée sur la catégorie d'AJI et l'utilisation ou non de méthotrexate à l'instauration du traitement.
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none">– Dates de recrutement (1^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 23 mai 2017 – 9 novembre 2020– Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 7 octobre 2020– Étude réalisée dans 32 centres dans 10 pays (25 centres en Europe mais aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">– Patients âgés de 2 ans à 17 ans.– Diagnostic confirmé d'AJI liée à l'enthésite ou d'AJI psoriasique selon les critères de classification de la Ligue Internationale des Associations de Rhumatologie (ILAR) d'une durée d'au moins 6 mois.– Maladie active (AJI liée à l'enthésite ou AJI psoriasique) définie comme ayant à la fois :<ul style="list-style-type: none">• au moins 3 articulations actives (gonflées ou, si elles ne sont pas gonflées, doivent être à la fois sensibles et limitées dans l'amplitude de mouvement) à l'inclusion ;• et au moins 1 site d'enthésite active au départ ou documenté par l'anamnèse.– Réponse inadéquate (≥ 1 mois) ou intolérance à ≥ 1 AINS.

⁹ Brunner HI, et al. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. Ann Rheum Dis. 2022 Aug 12:annrheumdis-2022-222849.

Référence	Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial (JUNIPERA)⁹.
	– Réponse inadéquate (≥ 2 mois) ou intolérance à ≥ 1 csDMARD.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients ayant déjà reçu un bDMARD – Patients prenant n'importe quel DMARD à l'exception du méthotrexate (ou de la sulfasalazine pour les patients avec AJI liée à l'enthésite uniquement). – Corticothérapie intramusculaire/intraveineuse/intra-articulaire dans les 4 semaines avant l'inclusion. – Patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire active non contrôlée ou d'une uvéite active non contrôlée. – Infection bactérienne, fongique ou virale active ou récurrente, y compris une infection connue par Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), hépatite B et hépatite C à l'inclusion. – Antécédents ou signes de tuberculose (TB) active ou signes de TB latente. – Antécédents de maladie lymphoproliférative ou de toute tumeur maligne connue au cours des 5 dernières années précédant l'inclusion.



¹⁰ Le score AJI ACR (*American College of Rheumatology*) permet d'évaluer la réponse d'un patient au traitement dans l'AJI. Il prend en compte :

- le nombre d'articulations avec une arthrite active
- le nombre d'articulation avec limitation de mouvement
- l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le praticien

Référence	<p>Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial (JUNIPERA)⁹.</p>
	<p>(considérés comme répondeurs) à l'issue de la phase TP1. Les patients des deux groupes ayant une rechute de leur maladie quittaient la phase de double aveugle pour être traités par le traitement évalué (ils intégraient donc directement la TP3 ouverte). A noter que la TP2 pouvait être interrompue prématurément dès lors que 33 patients avaient une rechute de la maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Période d'extension ouverte (TP3) : Extension ouverte (jusqu'à 104 semaines pour les patients ayant une rechute de la maladie et ayant donc quitté la TP2 prématurément). – Période de suivi (12 semaines) : La période de suivi post-traitement (12 semaines à compter de la dernière administration du médicament à l'étude) était requise pour tous les patients, sauf ceux qui entraient dans l'étude d'extension du sécukinumab.
Traitements étudiés	<p>Groupe sécukinumab : administration par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 puis toutes les 4 semaines dans les périodes TP2 et TP3 jusqu'à la semaine 100 en fonction du poids : 75 mg pour les patients < 50 kg et 150 mg pour les patients ≥ 50 kg.</p> <p>Groupe placebo : Les patients du groupe placebo dans la TP2 recevaient une dose de placebo ou de sécukinumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines sous forme de seringue préremplie de 75 mg (0,5 mL) ou de 150 mg (1 mL) de la semaine 12 à la semaine 100.</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Les médicaments immunosuppresseurs suivants pouvaient être utilisés à dose stable pendant les périodes TP1 et TP2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – méthotrexate (maximum de 20 mg/m² de surface corporelle/semaine) pendant au moins 4 semaines avant la visite de référence, et supplémentation en acide folique/folinique – sulfasalazine (patients AJI liées à l'enthésite uniquement) < 50 mg/kg/jour avec un maximum de 3 000 mg/jour pendant au moins 4 semaines avant la visite de référence – corticoïde oral à une dose équivalente de prednisone de < 0,2 mg/kg/jour ou jusqu'à 10 mg/jour maximum, selon la valeur la plus faible, pendant au moins 7 jours avant le début de TP1. – AINS au moins 1 semaine avant le début de TP1.
Critère de jugement principal	<p>Délai de survenue d'une rechute de la maladie de la semaine 12 à la semaine 104 maximum (dans la TP2) (Population ITT2)</p>

- l'évaluation globale du bien-être par le parent, le tuteur légal ou le patient (de l'échelle CHAQ)

- la capacité fonctionnelle (CHAQ-DI)

- la vitesse de sédimentation (VS)

La réponse AJI ACR30,50,70,90,100 correspond à l'amélioration d'au moins 3 sur les 6 catégories de ≥30 %, 50 %, 70 %, 90 %, 100 %, respectivement, avec pas plus d'une catégorie sur les 6 diminuée de ≥30 %.

Référence	Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial (JUNIPERA)⁹.
	La rechute est définie comme une aggravation ≥ 30 % d'au moins 3 des 6 variables de la réponse ACR pédiatrique (score JIA ACR) et sans que plus d'un paramètre ne soit aggravé de plus de 30 % ¹¹ .
Critères de jugement secondaires	<p>En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les résultats relatifs à ces critères sont considérés comme exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pourcentage de patients avec une réponse JIA ACR 30/50/70/90/100 et une maladie inactive pendant la phase TP2. – Réponse JIA ACR 30/50/70/90/100 et pourcentage de patients à la fin de la phase TP1. – Amélioration des composants du score JIA ACR pendant la phase TP1. – Amélioration du score JADAS¹² pendant la phase TP1. – Amélioration du nombre total d'enthésites pendant la phase TP1. – Amélioration du nombre total de dactylites pendant la phase TP1 – Concentration sérique de sécukinumab et paramètres de PK dérivés (TP1).
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence un HR de 0,32 dans la TP2, avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 5 %, supposant que dans la phase de traitement initial ouverte, 70 % à 85 % des patients auront eu une réponse AJI ACR 30, le nombre attendu de rechutes étant de 33, le nombre de patients nécessaires minimal dans la TP1 a été estimé entre 70 et 86.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> – Population en intention de traiter 1 (ITT1) : tous les patients ayant reçu au moins une dose de sécukinumab dans la TP1. – Population ITT 2 : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de sécukinumab ou placebo dans la TP2 soit la population utilisée pour l'analyse principale d'efficacité. – Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de sécukinumab dans l'étude. <p>Analyse du critère de jugement principal</p> <p>Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le délai de survenue de la rechute de la maladie dans la TP2, qui était défini comme l'intervalle entre la randomisation et la première rechute de la maladie.</p> <p>L'analyse du critère principal d'efficacité a été réalisée dans la population ITT 2. Les patients qui n'ont pas eu de rechute à la fin de la TP2 ou qui ont arrêté prématurément avant la fin de la TP2 pour des raisons autres que l'apparition</p>

¹¹ Brunner HI et al. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis J Rheumatol. 2002; 29:1058–64

¹² JADAS (*Juvenile arthritis Disease Activity Score*) score composite qui regroupe 4 items :

- nombre d'articulation avec une maladie active (évaluation de 27 articulations)
- l'évaluation globale médecin,
- l'évaluation globale parents, du tuteur légal ou du patient,
- marqueur de l'inflammation (VS ou CRP).

Référence	Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial (JUNIPERA)⁹.
	<p>d'une rechute de la maladie ont été censurés à la date de la dernière évaluation d'efficacité dans la période TP2.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour les patients ayant une rechute de la maladie, le délai avant l'événement est calculé comme suit : (date de la rechute de la maladie - date de randomisation + 1) – Pour les patients sans rechute de maladie ou sortis prématurément, le délai avant l'événement a été considéré censuré et a été calculé de la façon suivante : (date de la dernière évaluation de rechute non manquante (c'est-à-dire rechute = non) dans la TP2 - date de randomisation + 1). <p>Les deux groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un test Log-rank stratifié au niveau de signification unilatéral de 2,5 % avec pour facteur de stratification la catégorie d'AJI (AJI liée à l'enthésite ou AJI psoriasique) et un le facteur de stratification correspondant à l'utilisation du MTX à l'inclusion (oui ou non). Les Hazard Ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % associés ont été estimés sur la base d'un modèle de Cox à risques proportionnels avec le traitement et les facteurs de stratification comme variables explicatives. Les estimations de Kaplan-Meier de la probabilité de survenue d'une rechute ont été calculées à partir du début de la TP2 avec des intervalles de confiance à 95 % à l'aide de la formule de Greenwood. La probabilité cumulée de rester sans rechute (1-la probabilité de subir une rechute) a été représentée graphiquement en fonction du temps.</p> <p>Tous les patients de la TP2 avaient une valeur de délai jusqu'à la rechute soit en ayant eu l'événement, soit en étant censurés. Pour le calcul de l'ACR pédiatrique (AJI ACR) ou des rechutes, des données partiellement manquantes pour les composants du JIA ACR ont été imputées par la méthode LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur le critère de jugement principal, notamment en considérant les patients arrêtant le traitement à l'étude prématurément pour quelque raison que ce soit comme ayant une rechute au moment de l'arrêt de l'étude.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaire</p> <p>En l'absence de méthode pour le contrôle du risque alpha, ces critères sont considérés comme exploratoires. L'analyse de ces variables a été réalisée de façon descriptive dans la population ITT1 ou 2.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 97 patients ont été sélectionnés selon les critères d'éligibilité décrits ci-dessus. Parmi ceux-ci, 86 patients (population ITT1) sont entrés dans la phase de traitement ouverte (TP1) dont 83 (96,5 %) ayant terminé cette phase.

À la fin de la période TP1, 75 des 86 patients (87,2 %) ont été répondeurs JIA ACR 30 et ont été inclus dans la période TP2 (population ITT2) et ont été randomisés pour recevoir soit le sécukinumab (n = 37) soit le placebo (n = 38).

Parmi ceux-ci, 67 patients ont terminé la phase de double aveugle et 32 sont entrés dans la phase de suivi ouverte (ITT 3).

Pendant la période de double aveugle, les raisons d'arrêt du traitement à l'étude étaient les effets indésirables (n = 3), la décision du patients/tuteur (n = 3), un manque d'efficacité (n = 1) et la décision du médecin (n = 1).

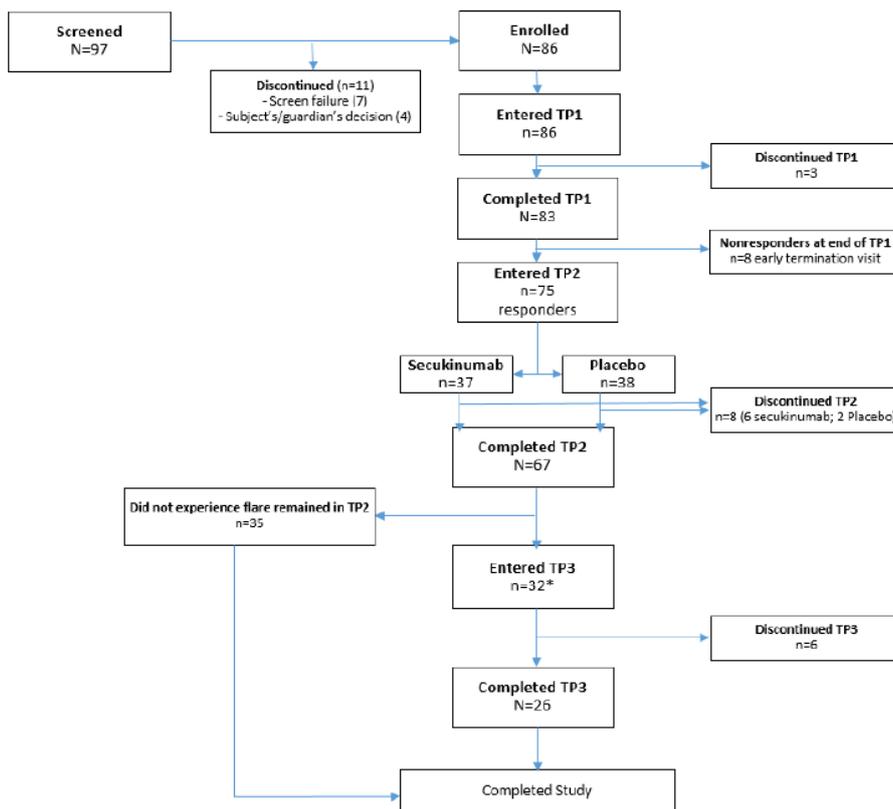


Figure 1 : Diagramme de flux des patients de l'étude JUNIPERA

*Les 32 patients qui sont entrés dans TP3 comprenaient 2 patients qui ont été erronément commuté en TP3 mais n'avait pas eu de rechute en TP2, ces 2 patients ont été considérés comme n'ayant pas eu de rechute pour l'analyse d'efficacité. Un autre patient (Patient) a eu une rechute lors de la visite d'arrêt du TP2. Pour une déclaration correcte, ce patient a été considéré comme ayant eu une rechute pour l'analyse d'efficacité. En conséquence, 32 événements de rechutes ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans la phase en double-aveugle

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (voir Tableau 4). Il s'agissait majoritairement de patients de sexe masculin (66,3 %), âgés en moyenne 13,1 ans : 3 patients avaient entre 2 et 5 ans, 22 patients entre 6 et 11 ans et 61 patients entre 12 et 17 ans. A noter, que les 3 patients de moins de 6 ans ont été randomisés dans le groupe placebo. Les patients étaient atteints d'AJI liée à l'enthésite dans 58,7 % des cas et d'AJI psoriasique dans 41,3 % des cas. La majorité des patients (68 %) a reçu un traitement concomitant par méthotrexate.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude JUNIPERA

	TP1	TP2		
	Sécukinumab (n = 86)	Sécukinumab (n = 37)	Placebo (n = 38)	Total (n = 75)
Caractéristiques démographiques				
Age, ans ; moyenne (ET)	13,1 (3,13)	13,6 (2,74)	12,0 (3,45)	12,8 (3,20)
Sexe masculin, n (%)	57 (66,3)	24 (64,9)	27 (71,1)	51 (68,0)
IMC, kg/m ² ; Moyenne (ET)	21,70 (5,6)	21,7 (4,33)	19,8 (4,39)	20,7 (4,43)
Caractéristiques de la maladie				
Catégorie d'AJI ; n (%)				
Arthrite liée à l'enthésite	52 (60,5)	22 (59,5)	22 (57,9)	44 (58,7)
Arthrite psoriasique	34 (39,5)	15 (40,5)	16 (42,1)	31 (41,3)
Score JADAS-27 ; Moyenne (ET)	15,1 (7,13)	15,2 (8,07)	15,6 (6,90)	15,4 (7,45)
Score JADAS-71 ; Moyenne (ET)	18,3 (10,2)	18,7 (11,02)	18,8 (10,65)	18,7 (10,76)
Nombre total d'enthèse ; Moyenne (ET)	2,6 (2,51)	2,7 (2,89)	2,5 (2,34)	2,6 (2,61)
Nombre total de dactylites ; Moyenne (ET)	1,0 (2,15)	1,2 (2,22)	1,0 (2,29)	1,1 (2,24)
Traitements concomitants, n (%)				
Total ; n (%)	83 (96,5)	36 (97,3)	37 (97,4)	73 (97,3)
Méthotrexate ; n (%)	57 (66,3)	26 (70,3)	25 (65,8)	51 (68,0)

→ **Critères de jugement principal : délai de survenue d'une rechute de la maladie (TP2 - ITT2)**

Pendant la période en double aveugle (TP2), 31 patients ont eu une rechute de la maladie :

- placebo : 21 patients (dont 10 avec une AJI liée à l'enthésite et 11 avec une AJI psoriasique),
- sécukinumab : 10 patients (dont 4 avec une AJI psoriasique et 6 avec une AJI liée à l'enthésite).

Selon l'analyse des courbes de Kaplan-Meier (voir Figure 2), le délai médian de la rechute n'a pas été atteint dans le groupe sécukinumab alors qu'il a été de 453 jours dans le groupe placebo, avec un **HR = 0,28 (IC95% = [0,13 ; 0,63] ; p < 0,001) démontrant la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo.**

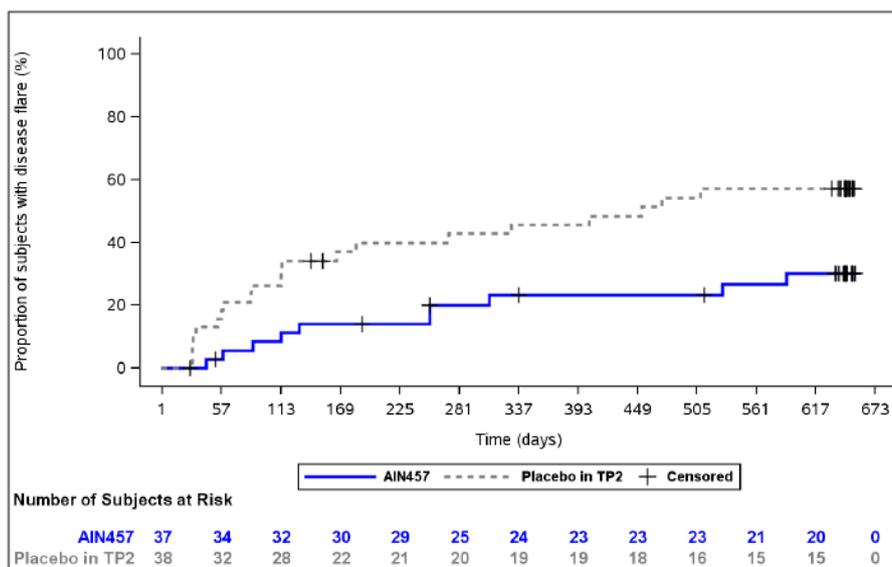


Figure 2 : Etude JUNIPERA – Courbes de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la rechute de la maladie – TP2 (ITT2)

Analyses en sous-groupes

A titre exploratoire, les résultats des analyses en sous-groupes prévues au protocole selon le critère de stratification « catégories d'AJI » ont été en faveur du sécukinumab, mais la différence n'a pas été statistiquement significative dans l'AJI liée à l'enthésite. :

- pour l'AJI liée à l'enthésite : RR = 0,45 ; IC_{95%} [0,16 ; 1,28]
- pour l'AJI psoriasique : RR = 0,15 ; IC_{95%} [0,04 ; 0,57]

Les résultats en sous-groupes, en fonction du critère stratifié d'utilisation ou non de méthotrexate à l'instauration du traitement, ont été en faveur du sécukinumab, mais la différence n'a pas été statistiquement significative chez les patients ayant utilisés du méthotrexate à l'instauration du traitement.

→ Critères secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères sont considérés comme exploratoires et ne seront donc pas décrits dans cet avis.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude JUNIPERA à l'aide du questionnaire CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*)¹³. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces données sont purement exploratoires et ne seront pas décrites dans cet avis.

¹³ Childhood Health Assessment Questionnaire : questionnaire comprenant deux indices : l'invalidité et la douleur.

- L'indice d'invalidité (Disability Index) comporte huit aspects de la capacité fonctionnelle, son résultat est la moyenne de ces huit aspects (entre 0 et 3). = CHAQ-DI

- L'indice de la douleur est mesuré par une échelle visuelle analogique extrapolée à une échelle de 0 à 3. Une autre échelle analogique permet de mesurer l'évaluation globale de l'arthrite par le patient ou le parent. = CHAQVAS

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude JUNIPERA

Les données de tolérance ont porté sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de sécukinumab dans l'étude, c'est-à-dire 86 patients. Sur l'ensemble de l'étude, la durée moyenne d'exposition globale au traitement sécukinumab a été de 601,0 ± 232,67 jours, soit 141,5 patients-année (PA).

Au total, 79 patients (91,9 %) ont eu au moins un effet indésirable (EI) au cours de l'étude : 91,7 % (n = 44/48) dans le groupe sécukinumab et 92,1 % (n = 35/38) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents ont été les rhinopharyngites (33,3 % et 28,9 %), la diarrhée (22,9 % et 15,8 %), les nausées (22,9 % et 21,1 %) et les infections des voies respiratoires hautes (20,8 % et 23,7 %) dans le groupe sécukinumab et placebo respectivement.

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 11 patients (12,8 %) dont 7/48 patients dans le groupe sécukinumab et 4/38 patients dans le groupe placebo. Ils s'agissaient majoritairement d'infections (n = 3/48 patients dans le groupe sécukinumab et n = 4/38 dans le groupe placebo) avec une appendicite, une sinusite aiguë et une folliculite dans le groupe sécukinumab, et d'affections gastro-intestinales (n = 2/48 dans le groupe sécukinumab et 0 dans le groupe placebo) avec une lésion abdominale et une maladie de Crohn.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, ont été au nombre de 3 dans le groupe sécukinumab et de 5 dans le groupe placebo. Tous les EI signalés ayant entraîné l'arrêt du traitement n'étaient pas graves à l'exception d'un cas de Maladie de Crohn, qui a été signalée comme un EIG.

Aucun décès n'a eu lieu au cours de l'étude.

Concernant les EI d'intérêt, au cours de l'étude, 24,4 % des patients ont eu des infections cutanées, et 1 patient a eu 2 EI d'automutilation intentionnelle survenus sous sécukinumab. A noter, qu'aucun cas de MACE, d'infection mycobactérienne, de réactivation de l'hépatite B ou de malignité n'a été signalé.

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

Le résumé des risques du PGR de COSENTYX (sécukinumab) du 1^{er} décembre 2021 (version 9.3) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Infections / Infestations- Hypersensibilité
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tumeurs non spécifiées et malignes- Idées et comportements suicidaires- Événements indésirables majeurs cardio-vasculaires (MACE)- Réactivation hépatite B
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Exposition fœtale in utero- Données de tolérance au long terme

Depuis la dernière évaluation de COSENTYX (sécukinumab) par la Commission de la Transparence du 20 janvier 2021 :

- le risque important identifié de « neutropénie » a été supprimé.
- les risques importants potentiels de « maladies inflammatoires chroniques intestinales » et « interactions avec les traitements vivants » ont été supprimés.
- Les informations manquantes suivantes ont été supprimées : « données d'efficacité au long terme », « patients avec insuffisance hépatique sévère », « patients avec insuffisance rénale sévère », « patients avec insuffisance cardiaque sévère ou hypertension non contrôlée » et « patients pédiatriques ».

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance pour COSENTYX (sécukinumab) issues du PSUR n°8 couvrant la période du 26 décembre 2019 au 25 décembre 2020. L'exposition cumulée au sécukinumab a été estimée à 680 470 patients-années depuis sa mise sur le marché dans le monde. En France, elle a été estimée à 28 982 patients-années. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires hautes (17,7 %) (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas).

[...]

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.

[...]

Effets indésirables chez les patients pédiatriques présentant une AJI

La sécurité du sécukinumab a également été évaluée dans une étude de phase III chez 86 patients présentant une arthrite juvénile idiopathique, AJI liée à l'enthésite et AJI psoriasique, âgés de 2 à moins de 18 ans. Le profil de sécurité observé dans cette étude était identique à celui rapporté chez les patients adultes. »

Pour plus d'informations, se référer à la rubrique 4.8 du RCP.

7.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de **COSENTYX (sécukinumab) 75 mg et 150 mg**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 20/07/2022 dans les indications relatives à l'arthrite juvénile idiopathique :

- « COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP).
- « COSENTYX, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Ces extensions d'indication reposent principalement sur les données de l'étude JUNIPERA (CAIN457F2304), étude de phase III randomisée en double aveugle comparative dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à la rechute de la maladie en période TP2 (de la semaine 12 à la semaine 104) chez des patients âgés de 2 ans à 17 ans atteints d'AJI liée à l'enthésite ou d'AJI psoriasique actives, en échec ou intolérants à au moins un AINS et un csDMARD, et ayant répondu à un traitement initial de 12 semaines par sécukinumab.

L'étude JUNIPERA était composée d'une 1^{ère} période de traitement non comparative ouverte de 12 semaines, lors de laquelle les 86 patients inclus ont reçu du sécukinumab. A l'issue de cette phase, 75 patients répondeurs AJI ACR30 ont été randomisés (1 : 1) pour poursuivre le traitement par sécukinumab (n = 37) ou recevoir le placebo (n = 38) en double-aveugle. Les patients ayant une rechute de leur maladie quittaient la phase en double aveugle pour être traités par le traitement évalué dans une phase ouverte. Le sécukinumab était administré à la posologie de l'AMM, correspondant à celle déjà utilisée chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans la phase en double aveugle étaient comparables entre les groupes. Il s'agissait majoritairement de patients de sexe masculin (66,3 %) qui avaient en moyenne 13,1 ans, parmi lesquels seulement 3 patients avaient moins de 6 ans. Sur les 75 patients randomisés, 44 (58,7 %) étaient atteints d'arthrite liée à l'enthésite et 31 (41,3 %) étaient atteints d'arthrite psoriasique. La majorité des patients (68 %) a reçu un traitement concomitant par méthotrexate. Il convient de noter que l'AMM a été limitée aux enfants à partir de 6 ans dans la mesure où, les 3 enfants de moins de 6 ans inclus dans l'étude ayant été randomisés dans le groupe placebo, l'effet du sécukinumab dans cette tranche d'âge n'a pu être évalué.

Pendant la période de double aveugle (TP2), 21 patients dans le groupe placebo et 10 patients dans le groupe sécukinumab ont eu une rechute et le délai médian de la rechute n'a pas été atteint dans le groupe sécukinumab alors qu'il a été de 453 jours dans le groupe placebo. Ainsi, le sécukinumab a été supérieur au placebo sur le délai de survenue d'une rechute de la maladie (critère de jugement principal) avec un HR = 0,28 (IC_{95%} = [0,13 ; 0,63] ; p < 0,001). Les résultats des analyses en sous-groupe prévues au protocole selon les catégories d'AJI et l'utilisation ou non de méthotrexate à l'instauration du traitement (critères stratifiés) ont été cohérents avec ceux de la population principale.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires incluant la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne peuvent être pris en compte.

→ Tolérance

Sur les 86 patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement, 79 patients (91,9 %) ont eu au moins un effet indésirable (EI) au cours des 104 semaines de l'étude. Les EI les plus fréquents ont concernés les infections et infestations (79,1%), les troubles gastro-intestinaux (52,3 %) et les troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (37,2 %).

Des EI graves ont été rapportés chez 11 patients (12,8 %) dont 3 dans le groupe sécukinumab et 5 dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement d'infections. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été au nombre de 3 dans le groupe sécukinumab et de 5 dans le groupe placebo. Tous les EI ayant entraînés l'arrêt du traitement n'étaient pas graves à l'exception d'un cas de maladie de Crohn, qui a été signalée comme un EIG.

Aucun décès n'a eu lieu au cours de l'étude.

Concernant les EI d'intérêt, 24,4 % des patients ont eu des infections cutanées, et 1 patient a eu 2 EI d'automutilation intentionnelle survenu sous sécukinumab. A noter, qu'aucun cas de MACE, d'infection mycobactérienne, de réactivation de l'hépatite B ou de malignité n'a été signalé.

Les résultats de tolérance du sécukinumab chez les enfants et adolescents atteints d'AJI inclus dans l'étude JUNIPERA ont été similaires à ceux observés précédemment chez l'adulte.

→ Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration dans l'étude JUNIPERA de la supériorité en termes de délai de survenue d'une rechute (critère de jugement principal cliniquement pertinent) de la poursuite de traitement par sécukinumab versus la mise sous placebo, en association ou non au méthotrexate, chez 75 patients atteints d'AJI active (44 patients atteints d'AJI liée à l'enthésite et 31 patients atteints d'AJI psoriasique) en échec aux traitements conventionnels (csDMARD) et répondeurs AJI ACR30 à l'issue de la phase de traitement non comparative,
- des résultats des analyses en sous-groupes en fonction du type d'AJI, qui bien qu'exploratoires, sont cohérents avec ceux de la population totale et suggèrent une efficacité plus prononcée pour les patients ayant une AJI psoriasique,
- des données de tolérance qui, bien que portant sur un faible nombre de patients, ont été similaires à celles connues chez l'adulte, marquées principalement par des infections,

et des limites suivantes :

- le schéma de l'étude visant à sélectionner des patients répondeurs au sécukinumab avant leur randomisation dans la phase en double aveugle versus placebo, bien qu'accepté par l'EMA dans l'évaluation des médicaments de l'AJI¹⁴, induit :
 - une surestimation de l'effet, ce qui ne permet pas de confirmer la supériorité lors de l'instauration d'un traitement par sécukinumab versus placebo et de déterminer avec exactitude la quantité d'effet ;
 - le risque d'un effet rebond de la maladie chez les patients sous placebo ;
- l'absence de :
 - comparaison à un comparateur actif, comme les anti-TNF, alors qu'elle était possible ;
 - données de qualité de vie robustes ;
 - données avec contrôle de l'inflation du risque alpha sur la réduction de l'activité de la maladie (score JADAS) et de données sur l'efficacité structurale ;
 - données d'efficacité et de tolérance à long terme (au-delà de 104 semaines) dans cette population ;

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de COSENTYX (sécukinumab) sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux anti-TNF chez l'enfant et l'adolescent de 6 ans et plus atteint d'AJI active liée à l'enthésite et chez l'adolescent de 12 ans et plus atteint d'AJI psoriasique active en échec des csDMARD ;

il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité pour les patients âgés de 6 à 11 ans, ayant une AJI liée au psoriasis en l'absence d'alternative, l'impact sur la qualité de vie n'étant pas démontré.

En conséquence, COSENTYX (sécukinumab) apporte une réponse partielle au besoin médical :

- **partiellement couvert identifié chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans atteint d'AJI active liée à l'enthésite en échec des csDMARD et chez l'adolescent de 12 ans et plus atteint d'AJI psoriasique active en échec des csDMARD et**
- **non couvert chez l'enfant de 6-11 ans atteint d'AJI psoriasique active en échec des csDMARD.**

¹⁴ EMA 2015 – guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-revision_en.pdf

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Arthrite juvénile psoriasique et Arthrite liée à l'enthésite chez les enfants à partir de 2 ans		
CAIN457F2304E1 JUNIPERA	Etude d'extension ouverte ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance à long terme jusqu'à 308 semaines (6 ans) du sécukinumab en sous-cutané chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique sous-types d'arthrite psoriasique juvénile et d'arthrite liée à l'enthésite.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Octobre 2024 Fin de l'étude : Novembre 2024

7.5.2 Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la spondylarthrite axiale (spondylarthrite axiale non-radiographique et spondylarthrite ankylosante), le rhumatisme psoriasique, la maladie de Verneuil, le lupus rénal et l'artérite à cellule géante.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement de l'AJI est de lutter contre l'inflammation pour soulager la douleur et la raideur, et aussi prévenir ou ralentir les lésions articulaires. La prise en charge se fait en milieu spécialisé et fait appel à des traitements symptomatiques d'action immédiate (AINS, corticoïdes) ainsi qu'à des traitements de fond, qui peuvent être conventionnels (csDMARD) comme le méthotrexate le plus utilisé, ou encore le léflunomide (hors AMM), ou biologiques (bDMARD), notamment les anti-TNF alpha selon la forme de l'AJI et synthétiques (tsDMARD) comme les anti-JAK avec le tofacitinib.

8.1 L'AJI liée à l'enthésite

Les thérapies biologiques disposant d'une AMM et prises en charge dans l'AJI liée à l'enthésite après échec de csDMARD sont les 2 anti-TNF α suivants par voie SC :

- l'étanercept (ENBREL et ses biosimilaires) : chez les adolescents à partir de 12 ans.
- l'adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires) : chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans.

Place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique :

COSENTYX (sécukinumab), anti-IL17, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par csDMARD. Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne après échec de csDMARD en alternative aux anti-TNF ou en 3^e ligne après échec d'un anti-TNF, utilisé en association ou non au méthotrexate. Néanmoins compte-tenu de l'absence de comparaison directe versus anti-TNF, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec cette classe de médicament, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation d'un anti-TNF en 2^e ligne lorsque cela est possible.

8.2 L'arthrite psoriasique juvénile

Les thérapies ciblées disposant d'une AMM dans l'arthrite psoriasique juvénile après échec de csDMARD sont les suivants :

- un anti-TNF α par voie SC : l'éta nercept (ENBREL et ses biosimilaires) chez les adolescents à partir de 12 ans.
- un anti-JAK par voie orale : le tofacitinib (XELJANZ) chez les enfants à partir de 2 ans. A noter que sa place dans la stratégie thérapeutique a été réservée par la Commission en échec d'au moins une biothérapie (soit en 3^e ligne et plus) et qu'il n'est à ce jour pas pris en charge dans cette indication.

Place de COSENTYX (sécukinumab) dans la stratégie thérapeutique :

COSENTYX (sécukinumab), anti-IL17, est un traitement de fond de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 ans et plus, ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par csDMARD. Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne ou plus après échec de csDMARD, en association ou non au méthotrexate.

Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, il s'agit d'une alternative au seul anti-TNF disponible, l'éta nercept. Néanmoins, compte-tenu de l'absence de comparaison directe versus éta nercept, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec ce dernier, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation de l'éta nercept en 2^e ligne lorsque cela est possible, excepté lorsqu'il existe une atteinte psoriasique cutanée pour laquelle les données chez l'adulte ont démontré la supériorité du sécukinumab par rapport à l'éta nercept et celles obtenues chez l'enfant de 6 à 17 ans, bien qu'exploratoires, semblent conforter cette supériorité (80 % de répondeurs PASI75 avec le sécukinumab vs 66 % avec l'éta nercept et 71 % de répondeurs PASI 90 vs 31 % avec l'éta nercept).

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, il s'agit du seul traitement de fond disponible en 2^e ligne.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Arthrite juvénile liée à l'enthésite

- L'arthrite juvénile liée à l'enthésite comme toutes les AJI n'a pas de cause reconnue. Il s'agit d'une affection chronique grave et invalidante.
- La spécialité COSENTYX (sécukinumab) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de COSENTYX (sécukinumab) est important, compte tenu :
 - de la supériorité d'une poursuite de traitement par sécukinumab par rapport à l'arrêt du sécukinumab (groupe placebo), en association ou non au méthotrexate, chez des patients déjà répondeurs AJI ACR30 après une phase de traitement ouverte de 12 semaines par sécukinumab, en termes de délai de survenue d'une rechute (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet importante (HR = 0,28) ;
 - d'un profil de tolérance conforme au profil connu chez l'adulte ;

- Il existe des alternatives thérapeutiques :
 - chez l'enfant de 6 à 11 ans : adalimumab
 - chez l'adolescent de 12 à 17 ans : adalimumab et étanercept.
- Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne après échec de csDMARD en alternative aux anti-TNF ou en 3^e ligne après échec d'un anti-TNF, utilisé en association ou non au méthotrexate. Néanmoins compte-tenu de l'absence de comparaison directe versus anti-TNF, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important de cette classe de médicament, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation d'un anti-TNF en 2^e ligne lorsque cela est possible.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de son caractère invalidant dans ses formes graves, et de sa faible prévalence ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles (anti-TNF) faute de données comparatives directes versus ces médicaments ;
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COSENTYX (sécukinumab) 75 mg en seringue préremplie et 150 mg en seringue préremplie et en stylo prérempli est important dans l'indication de l'AMM.

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

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.1.2 Arthrite juvénile psoriasique

- L'arthrite juvénile psoriasique comme toutes les AJI n'a pas de cause reconnue. Il s'agit d'une affection chronique grave et invalidante.
- La spécialité COSENTYX (sécukinumab) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de COSENTYX (sécukinumab) est important, compte tenu :
 - de la supériorité d'une poursuite de traitement par sécukinumab par rapport à l'arrêt du sécukinumab (groupe placebo), chez des patients déjà répondeurs AJI ACR30 après une phase de traitement ouverte de 12 semaines par sécukinumab, en termes de délai de survenue de la rechute (critère de jugement principal) ;
 - d'un profil de tolérance conforme au profil connu chez l'adulte ;

- Il existe une alternative thérapeutique uniquement chez l'adolescent de 12 à 17 ans : étanercept (le tofacitinib ayant une AMM à partir de 2 ans n'est pas disponible à ce jour et a été considéré par la Commission comme un traitement de dernière ligne).
- Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne ou plus après échec de csDMARD :
 - Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, il s'agit d'une alternative au seul anti-TNF disponible, l'étanercept. Néanmoins, compte-tenu de l'absence de comparaison directe versus étanercept, alors que celle-ci était réalisable, et du recul plus important avec ce dernier, la Commission considère qu'il est préférable de privilégier l'utilisation de l'étanercept en 2^e ligne lorsque cela est possible, excepté lorsqu'il existe une atteinte psoriasique cutanée pour laquelle les données chez l'adulte ont démontré la supériorité du sécukinumab par rapport à l'étanercept et celles chez l'enfant de 6 à 17 ans, bien qu'exploratoires, semblent conforter cette supériorité (80 % de répondeurs PASI75 avec le sécukinumab vs 66 % avec l'étanercept et 71 % de répondeurs PASI 90 vs 31 % avec l'étanercept).
 - Chez les patients âgés de 6 à 11 ans, il s'agit du seul traitement disponible en 2^e ligne après échec de csDMARD.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de son caractère invalidant dans ses formes graves, et de sa faible prévalence ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance associés à ces médicaments ;
- mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles (anti-TNF chez l'adolescent de 12 ans et plus) faute de données comparatives directes versus ces médicaments ;
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COSENTYX (sécukinumab) 75 mg en seringue préremplie et 150 mg en seringue préremplie et en stylo prérempli est important dans l'indication de l'AMM.

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

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Arthrite juvénile liée à l'enthésite

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité en termes de délai de survenue d'une rechute, (critère de jugement principal cliniquement pertinent) de la poursuite de traitement par sécukinumab versus la mise sous placebo, en association ou non au méthotrexate, chez des enfants et adolescents à partir de 6 ans atteints d'AJI liés à l'enthésite active ou d'AJI psoriasique active, en échec aux csDMARD et répondeurs AJI ACR30 à l'issue de la phase de traitement non comparative,
- des données de tolérance à la semaine 104 qui, bien que portant sur un faible nombre de patients, ont été similaires à celles connues chez l'adulte,

Mais de l'absence de données comparatives directes versus les autres médicaments biologiques disponibles (adalimumab et étanercept), la Commission de la transparence considère que COSENTYX (sécukinumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile active liée à l'enthésite chez les patients âgés de 6 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.

9.2.2 Arthrite juvénile liée au psoriasis

Chez les patients âgés de 6 à 11 ans :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité en termes de délai de survenue d'une rechute, (critère de jugement principal cliniquement pertinent) de la poursuite de traitement par sécukinumab versus la mise sous placebo, en association ou non au méthotrexate, chez des enfants et adolescents à partir de 6 ans atteints d'AJI liés à l'enthésite active ou d'AJI psoriasique active, en échec aux csDMARD et répondeurs AJI ACR30 à l'issue de la phase de traitement non comparative,
- des données de tolérance à la semaine 104 qui, bien que portant sur un faible nombre de patients, ont été similaires à celles connues chez l'adulte,
- et du besoin médical non couvert chez l'enfant de 6 à 11 ans après échec des csDMARD,

la Commission de la transparence considère que COSENTYX (sécukinumab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile psoriasique active chez les patients âgés de 6 à 11 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.

Chez les patients âgés de 12 ans et plus :

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité en termes de délai de survenue d'une rechute, (critère de jugement principal cliniquement pertinent) de la poursuite de traitement par sécukinumab versus la mise sous placebo, en association ou non au méthotrexate, chez des enfants et adolescents à partir de 6 ans atteints d'AJI liés à l'enthésite active

ou d'AJI psoriasique active, en échec aux csDMARD et répondeurs AJI ACR30 à l'issue de la phase de traitement non comparative,

- des données de tolérance à la semaine 104 qui, bien que portant sur un faible nombre de patients, ont été similaires à celles connues chez l'adulte,

Mais de l'absence de données comparatives directes versus l'éta nercept, la Commission de la transparence considère que COSENTYX (sécukinumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'arthrite juvénile psoriasique active chez l'adolescent de 12 ans et plus en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.

9.3 Population cible

La population cible de COSENTYX (sécukinumab) correspond aux patients âgés de 6 à 17 ans et atteints l'AJI active liée à l'enthésite et de de l'AJI psoriasique active chez les patients ayant eu une réponse insuffisante ou en cas d'intolérance au traitement conventionnel.

La population cible de COSENTYX (sécukinumab) dans le cadre de ses extensions d'indications peut être approchée sur la base des éléments suivants :

- selon les données INSEE¹⁵, il y aurait en France, au 1^{er} janvier 2022, 10 074 429 enfants âgés de 6 à 17 ans ;
- la prévalence de l'AJI (toutes formes confondues) en France est estimée à environ 1 à 5/10 000 enfants¹⁶ soit entre 1008 et 5037 patients âgés de 6 à 17 ans.

La répartition selon la forme d'AJI est estimée :

- pour la forme liée à l'enthésite : à environ 10 à 20 % des AJI selon ORPHANET¹⁷ et 3 à 11 % des AJI selon le PNDS de 2017 soit entre 150 et 755 patients ;
- Pour la forme associée au psoriasis : à environ 10 % des AJI selon ORPHANET¹⁸ et 2-11 % des AJI selon le PNDS de 2017 soit entre 100 et 503 patients.

De plus, selon avis d'expert :

- pour la forme liée à l'enthésite : environ un quart des patients auraient une réponse inadéquate ou une intolérance avérée au méthotrexate ;
- pour la forme associée au psoriasis : on peut estimer qu'environ un quart des patients atteints d'AJI vont nécessiter l'instauration d'un premier traitement systémique (le plus souvent le méthotrexate) et qu'autant vont développer une réponse inadéquate ou une intolérance à ce dernier.

Ainsi la population cible de COSENTYX (sécukinumab) est estimée entre 44 et 220 patients :

- **37 à 189 patients dans la forme liée à l'enthésite.**
- **et 6 à 31 patients dans la forme associée au psoriasis**

¹⁵ Données INSEE de 2022

¹⁶ Données ORPHANET consultée en janvier 2022

¹⁷ Données ORPHANET consultée en octobre 2022

¹⁸ Données ORPHANET consultée en octobre 2022

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que le statut de médicament d'exception soit étendu à cette indication.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 20 juillet 2022. Date d'examen et d'adoption : 9 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	COSENTYX 75 mg, solution injectable, en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 302 367 6 5) COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille (CIP : 34009 300 106 0 0) COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml dans stylo pré-rempli avec aiguille (CIP : 34009 300 106 2 4)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 15 janvier 2015 (procédure centralisée) : indication dans le psoriasis en plaques de l'adulte Date des rectificatifs et teneur : – Extensions d'indication : <ul style="list-style-type: none">• 19/11/2015 : extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante• 28/04/2020 : extension d'indication dans la spondylarthrite axiale non radiographique• 31/07/2020 : extension d'indication dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent• 20/06/2022 : extension d'indication dans l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile liée à l'enthésite et arthrite juvénile psoriasique) – Extensions de gamme : <ul style="list-style-type: none">• 20/11/2020 : ajout de deux nouvelles formes pharmaceutiques (COSENTYX 300 mg solution injectable en seringue préremplie et COSENTYX 300 mg solution injectable en stylo prérempli)• 16/07/2021 : ajout d'une nouvelle forme pharmaceutique (COSENTYX 75mg, solution injectable en seringue préremplie)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, rhumatologie, médecine interne ou en pédiatrie Médicament d'exception Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR)
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

COSENTYX 75 et 150 mg, 9 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr