

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sécukinumab

**COSENTYX 150 mg et
300 mg,****solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli****Extension d'indication****Adopté par la Commission de la transparence le 4 octobre 2023**

- Maladie de Verneuil
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « Traitement de l'hidradénite suppurée (HS, maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17) est un traitement de 2^e intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. COSENTYX (sécukinumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci.</p> <p>En l'absence de données comparatives versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNFα), la place de COSENTYX par rapport à ce médicament ne peut être précisée. Les deux médicaments apportent une efficacité modeste dans le traitement de l'HS modérée à sévère active de l'adulte en échec de l'antibiothérapie.</p>
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE
Intérêt de santé publique (ISP)	COSENTYX (sécukinumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge de l'hidradénite suppurée.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans 2 études de phase III de même protocole ayant inclus des patients adultes atteints d'hidradénite suppurée modérée à sévère, ayant majoritairement été traités par antibiothérapie (environ 83 %) avant l'inclusion :

- de la supériorité du sécukinumab (300 mg toutes les 2 semaines) par rapport au placebo **dans les 2 études SUNSHINE et SUNRISE**, avec une quantité d'effet modeste sur l'ensemble des critères de jugement dont le pourcentage de répondeurs au score HiSCR50 (critère de jugement principal ; différences de l'ordre de 11 %, p = 0,007 et p = 0,0149), la diminution du nombre de lésions inflammatoires et l'amélioration du score de douleur cutanée NRS30 (analyse groupée des 2 études),
- de la supériorité du sécukinumab (300 mg toutes les 4 semaines) par rapport au placebo **uniquement dans l'étude SUNRISE**, avec une quantité d'effet modeste, sur le pourcentage de répondeurs au score HiSCR50 (différence de 15 %, p = 0,0022), la diminution du nombre de lésions inflammatoires et la diminution du nombre de poussées ;
- des résultats exploratoires à moyen terme, à la semaine 52, suggérant un maintien des réponses cliniques observées à la semaine 16 pour les 2 schémas posologiques ;
- du profil de tolérance du sécukinumab à court terme (16 semaines) et à moyen terme (52 semaines) similaire à celui établi dans les autres indications de l'AMM, et similaire entre les deux schémas posologiques ;
- de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes modérées à sévères de cette maladie, à l'exception du score de douleur NRS30 pour le schéma posologique Q2W uniquement ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation ou réduction de son étendue) ;
- de l'absence de comparaison à l'adalimumab (HUMIRA), autre traitement ayant une AMM dans l'hidradénite suppurée avec un libellé d'indication identique à celui de COSENTYX (sécukinumab),

la Commission considère que COSENTYX (sécukinumab) 150 mg et 300 mg, en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hidradénite suppurée modérée à sévère active de l'adulte.

Population cible	La population cible est estimée entre 1800 à 2200 patients.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Protocole commun des études SUNSHINE (NCT03713619) et SUNRISE (NCT03713632) ⁶	9
3.2.2 Résultats de l'étude SUNSHINE	11
3.2.3 Résultats de l'étude SUNRISE	13
3.2.4 Qualité de vie	14
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	22

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 – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription de COSENTYX (sécukinumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication au « traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	sécukinumab (L04AC10) COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec aiguille (CIP : 34009 300 106 0 0) – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 1 7) COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml dans stylo prérempli avec aiguille (CIP : 34009 300 106 2 4) – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml dans stylo prérempli avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 3 1) COSENTYX 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 163 6 1) COSENTYX 300 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 163 7 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15 janvier 2015 (psoriasis en plaques de l'adulte) Date des rectificatifs et teneur : – 19/11/2015 : extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. – 28/04/2020 : extension d'indication dans la spondyloarthrite 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). – 26/05/2023 : extension d'indication dans l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) de l'adulte.

Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : dermatologues, rhumatologues, médecine interne et pédiatres. – Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : dermatologues, rhumatologues, médecine interne et pédiatres. Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> – Médicament d'exception
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Hidradénite suppurée :</p> <p>La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien.</p> <p>Selon la réponse clinique, la posologie d'entretien peut être augmentée à 300 mg toutes les 2 semaines. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit du 1^{er} anti-IL17A indiqué dans la maladie de Verneuil.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier les demandes de prise en charge dans plusieurs pays de l'Union européenne sont en cours.</p> <p>La procédure de demande d'AMM auprès de la FDA est en cours.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>COSENTYX (sécukinumab) a également une AMM dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale non radiographique et dans l'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile liée à l'enthésite et arthrite juvénile psoriasique).</p> <p>Cf RCP pour les libellés complets d'indication de l'AMM.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 20 septembre 2023. • Date d'adoption : 4 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie^{1,2,3,4}

L'hidradénite suppurée (HS), ou maladie de Verneuil, est une maladie chronique des glandes apocrines d'origine inconnue. Elle est caractérisée par l'apparition de nodules et d'abcès douloureux évoluant vers la suppuration, la fistulisation et la cicatrisation hypertrophique. Ces lésions sont principalement retrouvées dans les régions axillaires et inguinales.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'HS est essentiellement faite de poussées douloureuses, et le plus souvent suppuratives, survenant après une période de rémission (formes légères) ou sur un fond continu (formes plus sévères). La sévérité de l'atteinte et l'évolution de la maladie de Verneuil sont imprévisibles et variables d'une personne à l'autre.

L'évolution des lésions péri-anales en carcinome épidermoïde a été observée dans de rares cas (entre 1,7 et 3,2 %).

L'affection ne met pas en cause le pronostic vital mais nuit gravement à la qualité de vie des patients.

Selon la **classification de Hurley**, il existe trois stades de gravité des lésions :

- le **stade I** est représenté par l'apparition d'abcès, uniques ou multiples, sans fistule ni processus cicatriciel fibreux ;
- le **stade II** par des abcès récidivants avec fistules et cicatrices, uniques ou multiples, avec des lésions non coalescentes ;
- et le **stade III** par une atteinte diffuse avec multiples abcédations interconnectées et des trajets fistuleux.

Épidémiologie

D'après des données récentes retrouvées sur Orphanet¹, la prévalence de l'HS serait estimée entre 0,15 et 1 % en France, tous stades confondus.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de la SFD (2019)⁵, en l'absence de traitement curatif, les objectifs du traitement médico-chirurgical sont :

- faire disparaître ou atténuer les signes et les symptômes (douleur, abcès, suppuration),
- réduire la fréquence et la sévérité des poussées,
- améliorer la qualité de vie.

¹ La maladie de Verneuil. Encyclopédie Orphanet Grand Public. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/VerneuilFRfrPub2049v01.pdf>

² Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med 2012;366:158-64

³ Pauchot J et al. La maladie de Verneuil : physiopathologie, diagnostic, complications et traitement. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2008;7:69-73

⁴ Gill L et al. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. F1000Prime Rep 2014;6:112

⁵ Société française de dermatologie (SFD) : Recommandations de bonne pratique clinique dans l'hidrosadénite suppurée (actualisation août 2019). <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-hidrad%C3%A9nrite-suppur%C3%A9e>

La prise en charge des patients, notamment ceux ayant une forme sévère, est pluridisciplinaire, idéalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée médico-chirurgicale et paramédicale (psychologue, addictologue, diététicien) ou au moins dans le cadre d'un réseau spécialisé.

La stratégie de prise en charge de l'hidradénite suppurée est globale et repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques (perte de poids, arrêt du tabac), la prise en charge de la douleur ainsi que du retentissement psychologique. Elle doit être adaptée en fonction du phénotype de l'HS, de la sévérité de l'HS, de la fréquence des poussées, de la récurrence à une même localisation et de l'existence ou non de facteurs aggravants ou de maladies inflammatoires associées.

Le traitement d'attaque des poussées infectieuses repose sur une antibiothérapie de courte durée par voie systémique, probabiliste (la microbiologie varie selon le stade lésionnel), par une association amoxicilline-acide clavulanique ou par pristinaïmycine, sauf en cas de fièvre où la recherche de germes responsables devra être effectuée sur un prélèvement microbiologique.

L'antibiothérapie peut également être envisagée en prophylaxie secondaire (réévaluation à 24 semaines voire 12 semaines en cas d'aggravation ou de stagnation de la maladie) et en préopératoire. Les traitements topiques antiseptiques et antibiotiques n'ont pas démontré leur efficacité dans les traitements de l'HS. Une toilette à l'eau et savon devra être faite en première intention au moment d'une poussée.

La chirurgie est considérée comme le seul traitement curatif. Il convient de distinguer la chirurgie d'urgence (incision-drainage) devant un nodule abcédé de la chirurgie programmée devant des nodules froids ou des tractus sinueux. La SFD recommande la chirurgie en cas de récurrence au niveau d'une même lésion.

Dans les formes modérées (stade II de Hurley), le traitement d'attaque lors d'une poussée comporte, en plus de l'antibiothérapie, une incision-drainage à visée antalgique. Un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole peut être ensuite instauré (réévaluation à 6 mois). En cas de récurrence à la même localisation, une exérèse limitée sera pratiquée. En cas d'échec de celle-ci, observé lors de la réévaluation après 3 à 6 mois, le traitement comportera une exérèse large des cordons et des tractus sinueux ou une marsupialisation, et le patient recevra un traitement de stade III de Hurley.

Dans les formes sévères (stade III de Hurley), la prise en charge fait intervenir une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Après un traitement d'attaque à base d'antibiothérapie (ceftriaxone et métronidazole ou lévofloxacine et clindamycine), d'après les dernières recommandations de la SFD, plusieurs options peuvent être envisagées :

- la chirurgie avec exérèse large ;
- et/ou un traitement prophylactique par antibiothérapie (cycline ou cotrimoxazole) avec réévaluation à 6 mois ;
- et/ou l'adalimumab ou l'infliximab (hors AMM), deux immunosuppresseurs anti-TNF α (réévaluation à 6 mois).

Dans les formes folliculaires, en complément du traitement d'attaque, on aura recours à un traitement prophylactique par cycline ou cotrimoxazole et en cas de récurrence à la même localisation, à une exérèse limitée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Seule la spécialité HUMIRA (adalimumab) a une AMM dans la maladie de Verneuil et a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence dans le périmètre de l'évaluation.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
HUMIRA (adalimumab) Abbvie	Traitement de l'hydrosadénite suppurée (HS) (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.	3 mars 2021 (Réévaluation)	Faible	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de l'hydrosadénite suppurée.
		2 mars 2016 (Inscription)	Insuffisant	Sans objet.

A noter qu'à la date de réalisation des études de phase III (SUNSHINE et SUNRISE) de COSENTYX (sécukinumab), dont l'inclusion des 1^{ers} patients a commencé en janvier 2019, HUMIRA (adalimumab) disposait d'une AMM dans la maladie de Verneuil avec un libellé identique mais avait obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 02/03/2016).

Il convient de noter également que la SFD propose l'utilisation de l'infliximab (anti-TNF α) dans les formes sévères d'HS en alternative à l'adalimumab et à l'antibiothérapie en prophylaxie. Toutefois, il ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où cette proposition (et non une recommandation) repose uniquement sur une analogie entre les molécules d'adalimumab et d'infliximab, sans données cliniques robustes. Par ailleurs, l'infliximab ne dispose pas d'AMM dans cette indication.

➔ Traitements non-médicamenteux

Le traitement chirurgical est généralement réservé aux stades II et III :

- exérèse locale pour les abcès chroniques et suppuratifs ;
- extériorisation des abcès et des fistules, suivie de cicatrisation dirigée ;
- exérèse large et profonde pouvant nécessiter une greffe de peau (seule option curative).

Toutefois, il s'agit d'un traitement lourd qui doit être utilisé en dernier recours après le traitement médicamenteux. Par conséquent, il ne peut être retenu comme comparateur cliniquement pertinent.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans les formes modérées à sévères de l'hydrosadénite suppurée, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles (antibiotiques, chirurgie et l'adalimumab ou l'infliximab (hors AMM) seuls traitements médicamenteux). Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments efficaces en termes de réduction de la fréquence et de la sévérité des poussées et de diminution du recours à la chirurgie, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de COSENTYX (sécukinumab) repose sur 2 études cliniques, de même protocole, comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab, administré selon deux schémas posologiques (toutes les 2 ou 4 semaines) par rapport au placebo, après 16 semaines de traitement, chez des adultes atteints d'HS modérée à sévère (études SUNSHINE et SUNRISE).

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte (non publiée) via une méta-analyse puis via une comparaison indirecte simulée (*simulated treatment comparison*, STC). Cependant, les hypothèses sous-jacentes nécessaires à la validité de ces comparaisons (notamment homogénéité et transitivité pour la première, prise en compte de tous les modificateurs d'effet pour la seconde) ne sont pas toutes respectées. En conséquence, les résultats ne seront pas détaillés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Protocole commun des études SUNSHINE (NCT03713619)⁶ et SUNRISE (NCT03713632)⁶

Objectif et schéma des études

Il s'agit d'études de phase III, comparatives, randomisées, en double aveugle et multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab, administré selon deux schémas posologiques (toutes les 2 ou 4 semaines) par rapport au placebo, en termes de pourcentage de patients répondeurs HiSCR50 après 16 semaines de traitement, chez des adultes atteints de HS modérée à sévère.

La phase randomisée en double aveugle de 52 semaines était composée :

- d'une phase de 16 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu, après randomisation, le sécukinumab 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W) ou toutes les 4 semaines (Q4W) ou le placebo.
- d'une phase de 36 semaines au cours de laquelle :
 - les patients des groupes sécukinumab 300 mg ont reçu une injection hebdomadaire de placebo ou de sécukinumab aux semaines 16, 17, 18, 19 et 20 selon la posologie initiale Q2W ou Q4W, puis ont poursuivi le sécukinumab 300 mg selon la posologie initiale Q2W ou Q4W.
 - les patients du groupe placebo ont poursuivi l'étude avec du sécukinumab 300 mg Q2W ou Q4W selon l'attribution réalisée lors de la randomisation initiale, après 5 injections hebdomadaires aux semaines 16, 17, 18, 19 et 20.

L'étude SUNSHINE a débuté le 31/01/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 01/10/2021.

L'étude SUNRISE a débuté le 25/02/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale à la semaine 16 a eu lieu le 23/09/2021.

Principaux critères d'inclusion

Les patients adultes (≥ 18 ans) devaient avoir une HS diagnostiquée depuis au moins 1 an avant l'inclusion et avoir une HS modérée à sévère définie par au moins cinq lésions inflammatoires (abcès et/ou nodules inflammatoires), affectant au moins deux régions anatomiques au moment de leur inclusion dans l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir :

⁶ Kimball AB, Jemec GB, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023; 4:401(10378):747-761

- Groupe **sécukinumab Q2W** : sécukinumab 300 mg toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée,
- Groupe **sécukinumab Q4W** : sécukinumab 300 mg toutes les 4 semaines en injection sous-cutanée,
- Groupe **placebo** : placebo toutes les 2 semaines en injection sous-cutanée.

La randomisation a été stratifiée selon la région, l'utilisation concomitante d'antibiotiques et le poids corporel.

L'utilisation concomitante d'antibiotiques systémiques pour l'HS n'était pas autorisée, sauf :

- dans le cadre d'un traitement de secours dans la strate sans antibiotique : un antibiotique oral de secours (minocycline ou doxycycline jusqu'à 100 mg 2 fois par jour) était autorisé pendant la période 1 de l'étude, en cas d'augmentation du nombre de lésions inflammatoires aux semaines 4, 8 et 12 (par exemple, si le nombre total était ≥ 150 % de la moyenne pondérée du nombre de lésions inflammatoires à la visite d'éligibilité et à l'inclusion, avec une augmentation minimale de 3 lésions) ;
- pour les patients randomisés dans la strate avec antibiotiques. Ces patients devaient recevoir un traitement à dose stable par l'une des tétracyclines suivantes : minocycline ou doxycycline jusqu'à 100 mg 2 fois par jour, tétracycline base (lymécycline) jusqu'à 500 mg 2 fois par jour.

Une intervention chirurgicale de secours pour l'HS était autorisée dans le cas d'une lésion unique douloureuse aiguë nécessitant une intervention immédiate, telle qu'une excision, un drainage incisionnel ou une administration intra-lésionnelle de corticoïdes à tout moment. Toute autre chirurgie liée à l'HS n'était pas autorisée avant la semaine 16. Les évaluations à réaliser lors des visites de l'étude devaient avoir lieu avant toute intervention.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **pourcentage de patients répondeurs au score HiSCR50⁷** à la semaine 16 définie comme la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et/ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

1. Variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) entre l'inclusion et la semaine 16,
2. Pourcentage de patients ayant au moins une poussée⁸ des lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) durant les 16 semaines,
3. Pourcentage de patients répondeurs au score de douleur cutanée NRS30⁹ à la semaine 16 parmi les patients ayant un score NRS à l'inclusion ≥ 3 (analyse groupée des études SUNSHINE et SUNRISE).

⁷ **Score HiSCR** : outil clinique dichotomique qui mesure la réponse au traitement. Il est défini par le statut et le nombre de trois types de lésions : les abcès (fluctuants, avec ou sans pus, sensibles ou douloureux), les nodules inflammatoires (sensibles, érythémateux, lésions granulomateuses pyogènes) et les fistules drainantes (voies sinusiennes, avec communications à la surface de la peau, écoulement purulent drainant). Les patients répondeurs au score HiSCR50 doivent présenter une réduction d'au moins 50 % de la somme des abcès et des nodules inflammatoires, aucune augmentation du nombre d'abcès, et aucune augmentation du nombre de fistules drainantes par rapport à l'inclusion.

⁸ Une poussée est définie comme une augmentation d'au moins 25 % du nombre de lésions inflammatoires, avec une augmentation minimale de 2 lésions inflammatoires par rapport à l'inclusion.

⁹ La réponse au score douleur NRS30 est définie comme une diminution d'au moins 30% et d'au moins 2 unités de l'échelle NRS⁹ par rapport aux valeurs à l'inclusion.

Conformément au protocole, si l'efficacité du sécukinumab était démontrée sur le critère de jugement principal (HiSCR50 à S16) pour chacune des 2 études SUNSHINE et SUNRISE, indépendamment et pour le même schéma posologique (Q2W ou Q4W), alors le critère de jugement secondaire sur la douleur (NRS30) était testé dans le cadre d'une analyse groupée des 2 études.

Une répartition du risque alpha était prévue afin de tenir compte de la multiplicité des tests liée aux deux schémas posologiques du sécukinumab évalués :

- Q2W : risque d'erreur de type I de $\frac{4}{5} \alpha$ (soit 80 % de α)
- Q4W : risque d'erreur de type I de $\frac{1}{5} \alpha$ (soit 20 % de α).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT).

3.2.2 Résultats de l'étude SUNSHINE

Population de l'étude

Un total de 541 patients a été randomisé, dont 181 patients dans le groupe sécukinumab Q2W, 180 patients dans le groupe sécukinumab Q4W et 180 patients dans le groupe placebo.

Dans l'étude SUNSHINE, 4,6 % des patients avaient un HS au stade I de Hurley, 61,4 % un stade II de Hurley et 34,0 % un stade III de Hurley. La proportion de patients pesant 90 kg ou plus était de 54,7 % dans l'étude. Les patients avaient un diagnostic d'HS modérée à sévère depuis en moyenne 7,1 années et 56,2 % des patients étaient des femmes.

Les patients avaient en moyenne 10 nodules inflammatoires, 2,7 abcès et 2,6 fistules drainantes à l'inclusion.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes à l'exception de la sévérité de la maladie qui était plus marquée dans les groupes sécukinumab. En effet, plus de patients ayant un stade III de Hurley ont été randomisés dans les groupes sécukinumab (Q2W : 38,7 % et Q4W : 35,0 %) que dans le groupe placebo (28,3 %).

Concernant les traitements antérieurs, 23,8 % des patients avaient reçu un traitement biologique antérieur (principalement de l'adalimumab) et 82,3 % des patients avaient reçu une antibiothérapie systémique antérieure. De plus, environ 40 % des patients avaient eu recours à la chirurgie pour l'HS.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le sécukinumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs HiSCR50 à la semaine 16 uniquement dans le groupe sécukinumab Q2W : 45,0 % et 41,8 % respectivement dans les groupes sécukinumab Q2W et Q4W versus 33,7 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de 11,3 % (OR 1,75 ; IC_{95%} = [1,12 ; 2,73] ; p = 0,007¹⁰) et de 8,1 % (OR 1,48 ; IC_{95%} = [0,95 ; 2,32] ; p = 0,0418, NS¹¹) (ITT).

¹⁰ au seuil initial de $\frac{4}{5} \alpha$ soit 0,02 en unilatéral.

¹¹ au seuil initial de $\frac{1}{5} \alpha$ soit 0,005 en unilatéral.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le sécukinumab Q4W et le placebo pour le critère de jugement principal, l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés pour le schéma posologique Q4W a été interrompue, et l'analyse groupée sur le pourcentage de répondeurs NRS30 des études SUNSHINE et SUNRISE n'a pu être effectuée.

Le sécukinumab Q2W a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les trois critères de jugement secondaires hiérarchisés dont les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude SUNSHINE (ITT).

Critère de jugement	placebo (N = 180)	sécukinumab Q2W (N = 181)
Critère n°1 : pourcentage de variation moyenne du nombre de lésions inflammatoires entre l'inclusion et la semaine 16		
Variation moyenne, (%)	- 24,3	-46,8
Différence moyenne des moindres carrés vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	-23,05 [-33,90 ; -12,21] p < 0,0001 ¹²
Critère n°2 : pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée des lésions inflammatoires jusqu'à la semaine 16		
n*/m**, (%)	52,2/180 (29,0)	27,8/181 (15,4)
Différence vs PBO OR [IC _{95%}] ; p	NA	- 13,6 [0,25 ; 0,73] 0,42 [0,25 ; 0,73] ; p = 0,001 ¹³
Critère n°3 : Pourcentage répondeurs NRS30 à la semaine 16 parmi les patients ayant un score NRS à l'inclusion ≥ 3 – Analyse groupée des études SUNSHINE et SUNRISE		
n*/m**, (%)	57,8/251 (23,0)	97,2/266 (36,6)
Différence vs PBO OR [IC _{95%}] ; p	NA	13,6 2,08 [1,37 ; 3,16] ; p = 0,0003 ¹⁴

* n = nombre moyen arrondi de patients répondeurs dans 100 imputations

**m = nombre de patients évalués

Données à long terme exploratoires (52 semaines)

A la semaine 52, les pourcentages de patients répondeurs HiSCR50 ont été de :

- 56,4 % (66/117) dans le groupe sécukinumab Q2W (N = 181),
- 56,3 % (72/128) dans le groupe sécukinumab Q4W (N = 180),
- 48,3 % (28/58) dans le groupe placebo/sécukinumab Q2W (N = 90),
- 50,7 % (36/71) dans le groupe placebo/sécukinumab Q4W (N = 90).

¹² au seuil prédéfini de 0,02 en unilatéral.

¹³ au seuil prédéfini de 0,02 en unilatéral.

¹⁴ au seuil prédéfini 0,019375 en unilatéral.

3.2.3 Résultats de l'étude SUNRISE

Population de l'étude

Un total de 543 patients a été randomisé dont 180 patients dans le groupe sécukinumab Q2W, 180 patients dans le groupe sécukinumab Q4W et 183 patients dans le groupe placebo.

Dans l'étude SUNRISE, 2,8 % des patients avaient un HS au stade I de Hurley, 56,7 % un stade II de Hurley et 40,5 % un stade III de Hurley. La proportion de patients pesant 90 kg ou plus était de 50,8 % dans l'étude. Les patients avaient un diagnostic d'HS modérée à sévère depuis en moyenne 7,4 années et 56,4 % des patients étaient des femmes.

Les patients avaient en moyenne 10 nodules inflammatoires, 3,3 abcès et 2,7 fistules drainantes à l'inclusion.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes à l'exception de la sévérité de la maladie qui était plus marquée dans le groupe sécukinumab Q2W. En effet, plus de patients ayant un stade III de Hurley ont été randomisés dans le groupe sécukinumab Q2W (45,6 %) par rapport au sécukinumab Q4W (37,8 %) et au groupe placebo (38,3 %).

Concernant les traitements antérieurs, 23,2 % des patients avaient reçu un traitement biologique antérieur (principalement de l'adalimumab) et 83,6 % des patients avaient reçu une antibiothérapie systémique antérieure. De plus, environ 42 % des patients ont eu recours à la chirurgie pour l'HS.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le sécukinumab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients répondeurs HiSCR50 à la semaine 16 pour les deux schémas posologiques : 42,3 % et 46,1 % respectivement dans les groupes sécukinumab Q2W et Q4W versus 31,2 % dans le groupe placebo, soit des différences respectives de 11,1 % (OR 1,64 ; IC_{95%} = [1,05 ; 2,55] ; p = 0,0149¹⁵) et de 14,9 % (OR 1,90 ; IC_{95%} = [1,22 ; 2,96] ; p = 0,0022¹⁶) (ITT).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le sécukinumab Q4W a été supérieur au placebo sur les 2 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés et le sécukinumab Q2W a été supérieur au placebo uniquement sur le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation du nombre de lésions inflammatoires). Les résultats sont décrits dans le Tableau 3.

Par ailleurs, concernant le dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé relatif au score de douleur, le protocole prévoyait une analyse groupée des résultats des études SUNSHINE et SUNRISE pour chaque schéma posologique (sécukinumab Q2W et Q4W) uniquement si l'efficacité du sécukinumab était démontrée sur le critère de jugement principal (HiSCR50 à S16) pour chacune des 2 études SUNSHINE et SUNRISE indépendamment et pour le même schéma posologique (Q2W ou Q4W).

Etant donné l'absence de démonstration de supériorité du schéma posologique Q4W par rapport au placebo sur le critère de jugement principal dans l'étude SUNSHINE, l'analyse de la réponse au score de douleur NRS30 n'a pas été effectuée pour le schéma posologique sécukinumab Q4W.

¹⁵ au seuil prédéfini de 0,02 en unilatéral.

¹⁶ au seuil prédéfini de 0,005 en unilatéral.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude SUNRISE (ITT).

Critère de jugement	placebo (N = 183)	sécukinumab Q2W (N = 180)	sécukinumab Q4W (N = 180)
Critère n°1 : pourcentage de variation moyenne du nombre de lésions inflammatoires entre l'inclusion et la semaine 16			
Variation moyenne, (%)	- 22,4	-39,3	- 45,5
Différence moyenne des moindres carrés vs PBO [IC _{95%}] ; p	NA	-16,33 [-28,79 ; -3,88] p = 0,0051 ¹⁷	-22,94 [-35,24 ; -10,63] p = 0,0001 ¹⁸
Critère n°2 : pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée des lésions inflammatoires jusqu'à la semaine 16			
n*/m**, (%)	49,5/183 (27,0)	36,1/180 (20,1)	28,0/180 (15,6)
Différence vs PBO OR [IC _{95%}] ; p	NA	-6,9 0,68 [0,41 ; 1,14] ; p = 0,0732 ¹⁹ (NS)	-11,4 0,49 [0,29 ; 0,84] ; p = 0,0049 ²⁰
Critère n°3 : Pourcentage répondeurs NRS30 à la semaine 16 parmi les patients ayant un score NRS à l'inclusion ≥ 3 – Analyse groupée des études SUNSHINE et SUNRISE			
n*/m**, (%)	57,8/251 (23,0)	97,2/266 (36,6)	NA
Différence vs PBO OR [IC _{95%}] ; p	NA	13,6 2,08 [1,37 ; 3,16] ; p = 0,0003	NA

* n = nombre moyen arrondi de patients répondeurs dans 100 imputations

**m = nombre de patients évalués

Données à long terme exploratoires (52 semaines)

À la semaine 52, les pourcentages de patients répondeurs HiSCR50 ont été de :

- 65,0 % (89/137) dans le groupe sécukinumab Q2W (N = 180),
- 62,2 % (79/127) dans le groupe sécukinumab Q4W (N = 180),
- 54,7 % (35/64) dans le groupe placebo/sécukinumab Q2W (N = 90),
- 55,4 % (36/65) dans le groupe placebo/sécukinumab Q4W (N = 93).

3.2.4 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans les études SUNSHINE et SUNRISE à l'aide de plusieurs questionnaires de qualité de vie : DLQI²¹, EQ-5D-3L²², PGI-s²³ et PGI-c²⁴. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹⁷ au seuil prédéfini de 0,02 en unilatéral.

¹⁸ au seuil prédéfini de 0,005 en unilatéral.

¹⁹ au seuil prédéfini de 0,02 en unilatéral.

²⁰ au seuil prédéfini de 0,005 en unilatéral.

²¹ Dermatology Life Quality Index.

²² European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level.

²³ Patient Global Impression of Severity.

²⁴ Patient Global Impression of Change in clinical status.

3.3 Profil de tolérance

Le sécukinumab est commercialisé depuis 2015 et a une AMM dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale, l'arthrite juvénile idiopathique et l'hidradénite suppurée dans plus de 100 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à COSENTYX (sécukinumab) au 25 décembre 2020 était d'environ 680 470 patients-années et aucun nouveau problème majeur de tolérance n'a été identifié à ce jour à partir des données post-commercialisation.

Études SUNSHINE et SUNRISE

– Données à la semaine 16

Dans les études cliniques le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) après 16 semaines de traitement (période en double aveugle) a été respectivement de 66,5 % dans les groupes sécukinumab versus 66,7 % dans le groupe placebo dans l'étude SUNSHINE et de 63,1 % dans les groupes sécukinumab versus 63,4 % dans le groupe placebo dans l'étude SUNRISE.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous sécukinumab ont été :

- des **céphalées** : 37/361 (10,2 %) dans les groupes sécukinumab versus 14/180 (7,8 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNSHINE et 38/360 (10,6 %) dans les groupes sécukinumab versus 15/183 (8,2 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNRISE,
- des **rhinopharyngites** : 36/361 (10,0 %) dans les groupes sécukinumab versus 13/180 (7,2 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNSHINE et 22/360 (6,1 %) dans les groupes sécukinumab versus 16/183 (8,7 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNRISE ;
- des **diarrhées** (18/361 (5,0 %) dans les groupes sécukinumab versus 9/180 (5,0 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNSHINE et 15/360 (4,2 %) dans les groupes sécukinumab versus 13/183 (7,1 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNRISE)
- **une aggravation de l'HS** : 16/361 (4,4 %) dans les groupes sécukinumab versus 24/180 (13,3 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNSHINE et 21/360 (5,8 %) dans les groupes sécukinumab versus 14/183 (7,7 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNRISE.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG), respectivement dans les études SUNSHINE et SUNRISE, a été de 1,7 % et 3,3 % dans le groupe sécukinumab Q2W, de 1,7 % et 3,3 % dans le groupe sécukinumab Q4W et de 3,3 % et 2,7 % dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant arrêté le traitement à l'étude en raison d'un EI a été de 6 (1,7 %) patients dans les groupes sécukinumab (Q2W : 5 patients ; Q4W : 1 patient) versus 1 (0,6 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNSHINE et de 5 (1,4 %) patients dans les groupes sécukinumab (Q2W : 1 patient ; Q4W : 4 patients) versus 4 (2,2 %) dans le groupe placebo dans l'étude SUNRISE.

A la semaine 16, le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les groupes dans l'étude SUNSHINE (sécukinumab Q2W : 18,2 %, sécukinumab Q4W : 20,0 %, placebo : 25,0 %) et dans l'étude SUNRISE (sécukinumab Q2W : 18,9 %, sécukinumab Q4W : 22,2 %, placebo : 19,1 %). Il s'agissait le plus souvent d'infections dans les 2 études.

– Données à la semaine 52

A la semaine 52, les EI les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés à la semaine 16 et comparables entre les groupes sécukinumab Q2W et Q4W avec la même fréquence.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 6,8 % dans le groupe sécukinumab Q2W versus 7,1 % dans le groupe sécukinumab Q4W dans l'étude SUNSHINE et de 8,4 % dans le groupe sécukinumab Q2W versus 8,6 % dans le groupe sécukinumab Q4W dans l'étude SUNRISE.

Le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les groupes dans l'étude SUNSHINE (sécukinumab Q2W : 30,5 % ; sécukinumab Q4W : 28,5 %) et dans l'étude SUNRISE (sécukinumab Q2W : 29,1 % ; sécukinumab Q4W : 30,5 %).

Données de pharmacovigilance

Le dernier PSUR (couvrant la période du 26 décembre 2019 au 25 décembre 2020) fourni par le laboratoire n'a pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance, et les données de tolérance se sont avérées conformes au profil de tolérance connu du médicament.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les infections (plus nombreuses par rapport à ce qui a été observé dans les études sur le psoriasis) principalement : rhinopharyngites ou rhinites, céphalées, nausées, diarrhées, fatigue et herpès buccal.

Le résumé des risques du **PGR** de COSENTYX (sécukinumab) (version 10.2, 07/03/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections/Infestations Hypersensibilité
Risques importants potentiels	Tumeurs non spécifiées et malignes/Idées et comportements suicidaires Evénements indésirables majeurs cardio-vasculaires (MACE) Réactivation hépatite B
Informations manquantes	Exposition fœtale in utero Données de tolérance au long terme

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

COSENTYX (sécukinumab) est le 1^{er} médicament de la classe des anti-interleukines et le 2^e médicament après HUMIRA (adalimumab, anti-TNF) à avoir une AMM dans l'hidradénite suppurée de l'adulte.

COSENTYX (sécukinumab) est administré en injection sous-cutanée de façon mensuelle après une phase d'induction de 5 injections hebdomadaires.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CAIN457M2301E1	Etude d'extension des études SUNSHINE et SUNRISE ; randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer :	Fin de la collecte des données pour analyse critère principal : Juillet 2023

	<ul style="list-style-type: none"> – le maintien de la réponse HiSCR50 à 104 semaines, selon un traitement continu ou interrompu (randomisé, avec un bras placebo), pour deux schémas posologiques de sécukinumab, chez les patients qui étaient répondeurs HiSCR50 à 52 semaines dans les études SUNSHINE et SUNRISE, – l'efficacité et la tolérance à long terme du sécukinumab chez des patients adultes atteints d'HS modérée à sévère (jusqu'à 4 ans après la fin des études SUNSHINE et SUNRISE, soit 5 ans de suivi au total). 	Fin de l'étude : Juillet 2026
ANIMA	Etude observationnelle allemande, multicentrique, ouverte, non comparative, ayant pour objectif d'évaluer l'utilisation, l'efficacité et la tolérance du sécukinumab en vie réelle, chez les patients atteints de formes modérées à sévères d'HS.	<p>Début de la période d'observation : Mai 2023</p> <p>Fin de recrutement des patients : Décembre 2024</p> <p>Fin de la période d'observation : Décembre 2026</p>

→ Dans d'autres indications

Plusieurs autres études sont en cours dans l'arthrite juvénile idiopathique, la spondyloarthrite axiale, le rhumatisme psoriasique, la néphropathie lupique, l'artérite à cellules géantes, la pseudopolyarthrite rhizomélique, le psoriasis en plaques et dans la tendinopathie de la coiffe des rotateurs.

4. Discussion

La demande d'inscription de COSENTYX (sécukinumab) dans le traitement de l'HS (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS repose sur 2 études de phase III (SUNSHINE et SUNRISE), de supériorité versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques chez 541 et 543 patients atteints d'HS modérée à sévère définie par au moins cinq lésions inflammatoires (abcès et/ou nodules inflammatoires), affectant au moins deux régions anatomiques à l'inclusion dans l'étude. Deux schémas posologiques du sécukinumab ont été évalués : 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines (Q2W) ou toutes les 4 semaines (Q4W) après une phase d'induction de 5 injections hebdomadaires.

Le critère de jugement principal des études était le pourcentage de répondeurs HiSCR50, critère validé mais peu contraignant, correspondant à la réduction d'au moins 50 % du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et/ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion. Les études comportaient également 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés :

1. Variation en pourcentage du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) entre l'inclusion et la semaine 16,
2. Pourcentage de patients ayant au moins une poussée²⁵ des lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) durant les 16 semaines,
3. Pourcentage de patients répondeurs au score de douleur cutanée NRS3026 à la semaine 16 parmi les patients ayant un score NRS à l'inclusion ≥ 3 (analyse groupée des études SUNSHINE et SUNRISE).

²⁵ Une poussée est définie comme une augmentation d'au moins 25 % du nombre de lésions inflammatoires, avec une augmentation minimale de 2 lésions inflammatoires par rapport à l'inclusion.

²⁶ La réponse au score douleur NRS30 est définie comme une diminution d'au moins 30% et d'au moins 2 unités de l'échelle NRS²⁶ par rapport aux valeurs à l'inclusion.

Les patients inclus avaient majoritairement une HS de stade II (61,4 % et 56,7 % respectivement dans les études SUNSHINE et SUNRISE) et de stade III (34,0 % et 40,5 % respectivement dans les études SUNSHINE et SUNRISE) avec en moyenne 10 nodules inflammatoires et environ 3 abcès et 3 fistules drainantes. En majorité (83 %), les patients avaient été traités par antibiothérapie avant l'inclusion.

Les résultats des deux études n'ont pas été homogènes pour les deux schémas posologiques.

Concernant le critère principal de jugement (pourcentage de répondeurs HiSCR50 à la semaine 16), le sécukinumab 300 mg a été supérieur au placebo :

- avec le schéma posologique Q2W dans les 2 études de phase III SUNSHINE et SUNRISE,
- avec le schéma posologique Q4W uniquement dans l'étude SUNRISE.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le sécukinumab 300 mg a été supérieur au placebo :

- avec le schéma posologique Q2W dans l'étude SUNSHINE sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés évaluant la variation du nombre de lésions inflammatoires et la réduction du nombre de poussées à la semaine 16 et uniquement sur le 1^{er} critère (variation du nombre de lésions inflammatoires) dans l'étude SUNRISE,
- avec le schéma posologique Q4W uniquement dans l'étude SUNRISE sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés évaluant la variation du nombre de lésions inflammatoires et la réduction du nombre de poussées à la semaine 16,
- avec le schéma posologique Q2W uniquement, dans le cadre de l'analyse groupée des 2 études sur l'amélioration du score de douleur cutanée NRS30 à la semaine 16.

La quantité d'effet observée entre le sécukinumab et le placebo a été modeste sur l'ensemble des critères de jugement, en particulier sur le critère de jugement principal évaluant la réduction des lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) avec des différences versus placebo de l'ordre de 11 % à 15 % de répondeurs alors que les hypothèses de ces études prévoient des différences de 20 %.

Les données descriptives à la semaine 52 sont en faveur d'un maintien de l'efficacité observé à la semaine 16.

Selon l'EPAR, le bénéfice du schéma posologique Q2W par rapport au schéma Q4W en posologie d'entretien a été considéré comme minime et n'a pas été démontré de manière convaincante. Par ailleurs, dans toutes les autres indications autorisées du sécukinumab le schéma posologique classiquement utilisé est le sécukinumab 300 mg Q4W. Par conséquent, et conformément aux posologies dans d'autres indications (psoriasis en plaques, certains patients atteints de rhumatisme psoriasique), le RCP recommande le même schéma posologique d'entretien soit une administration de sécukinumab 300 mg tous les mois (Q4W) avec la possibilité selon la réponse clinique obtenue d'augmenter la posologie d'entretien à 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W).

Concernant la tolérance les données issues des études cliniques SUNSHINE et SUNRISE ont un recul limité à 52 semaines. Les données à la semaine 16 ont montré un profil de tolérance du sécukinumab dans l'HS similaire à celui connu dans les autres indications et à celui du placebo. Les données à la semaine 52 ont montré une tolérance similaire entre les groupes sécukinumab Q2W et Q4W.

L'évaluation de COSENTYX (sécukinumab) dans l'HS doit prendre en compte les éléments suivants :

- Au vu de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, il est regrettable que les critères de qualité de vie n'aient été qu'exploratoires, ce qui ne permet pas de tenir compte des résultats relatifs à ces critères.
- Dans la mesure où HUMIRA (adalimumab) avait obtenu une AMM en 2015 dans l'HS, selon le même libellé d'indication que COSENTYX (sécukinumab), bien avant la mise en place des études SUNSHINE et SUNRISE en 2019, la comparaison du sécukinumab à l'adalimumab était

attendue. Par conséquent, la comparaison au placebo n'est pas acceptable et ne permet pas de situer clairement la place du sécukinumab dans la stratégie thérapeutique de l'HS.

- L'efficacité du sécukinumab en termes de recours à la chirurgie (exérèse large), seul traitement curatif de la maladie, ou de facilitation du geste chirurgical n'a pas été étudiée.
- Les données actuellement disponibles sont limitées dans le temps, toutefois, des données à plus long terme sont attendues avec les résultats de l'étude d'extension des études SUNSHINE et SUNRISE qui prévoit une phase randomisée en double aveugle versus placebo de 52 semaines supplémentaires (104 semaines d'exposition au total) pour le suivi de l'efficacité et une prolongation du suivi de la tolérance jusqu'à 4 ans, soit une durée totale d'exposition de 5 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire modeste versus placebo sur la morbidité. L'impact supplémentaire versus adalimumab n'est pas démontré. Par ailleurs, l'impact sur la diminution du recours à la chirurgie d'exérèse ou sur son étendue et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

COSENTYX (sécukinumab, anti-IL17) est un traitement de 2^e intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. COSENTYX (sécukinumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci.

En l'absence de données comparatives versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNF α), la place de COSENTYX (sécukinumab) par rapport à ce médicament ne peut être précisée. Les deux médicaments apportent une efficacité modeste dans le traitement de l'HS modérée à sévère active de l'adulte en échec de l'antibiothérapie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu à savoir en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS est HUMIRA (adalimumab), seul traitement médicamenteux disposant d'une AMM dans la maladie de Verneuil.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hidradénite suppurée est une affection dermatologique pouvant évoluer vers une forme chronique invalidante altérant lourdement la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte tenu d'une efficacité très modeste démontrée versus placebo et de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie pourtant particulièrement altérée dans les formes modérée à sévères de cette pathologie.
- COSENTYX (sécukinumab) est un traitement de 2^e intention, après réponse insuffisante au traitement antibiotique, dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte. COSENTYX (sécukinumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci. En l'absence de données comparatives versus HUMIRA (adalimumab, anti-TNFα), la place de COSENTYX (sécukinumab) par rapport à ce médicament ne peut être précisée.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère chronique de la maladie et de son impact important en termes de qualité de vie,
- de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans les formes modérées à sévères de l'HS, notamment en cas d'échec au traitement systémique conventionnel (antibiothérapie) de l'HS,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - un impact modeste supplémentaire démontré sur la morbidité à court terme versus placebo mais sans impact démontré sur la qualité de vie des patients,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré par rapport à l'adalimumab,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, notamment le recours à la chirurgie programmée (annulation ou réduction de son étendue),
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins et de vie,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COSENTYX (sécukinumab) 150 et 300 mg, en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de COSENTYX (sécukinumab) 150 mg et 300 mg, en solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans 2 études de phase III de même protocole ayant inclus des patients adultes atteints d'hydradénite suppurée modérée à sévère, ayant majoritairement été traités par antibiothérapie (environ 83 %) avant l'inclusion :
 - de la supériorité du sécukinumab (300 mg toutes les 2 semaines) par rapport au placebo **dans les 2 études SUNSHINE et SUNRISE**, avec une quantité d'effet modeste sur l'ensemble des

critères de jugement dont le pourcentage de répondeurs au score HiSCR50 (critère de jugement principal ; différences de l'ordre de 11 %, $p = 0,007$ et $p = 0,0149$), la diminution du nombre de lésions inflammatoires et l'amélioration du score de douleur cutanée NRS30 (analyse groupée des 2 études),

- de la supériorité du sécukinumab (300 mg toutes les 4 semaines) par rapport au placebo **uniquement dans l'étude SUNRISE**, avec une quantité d'effet modeste, sur le pourcentage de répondeurs au score HiSCR50 (différence de 15 %, $p = 0,0022$), la diminution du nombre de lésions inflammatoires et la diminution du nombre de poussées ;
- des résultats exploratoires à moyen terme, à la semaine 52, suggérant un maintien des réponses cliniques observées à la semaine 16 pour les 2 schémas posologiques ;
- du profil de tolérance du sécukinumab à court terme (16 semaines) et à moyen terme (52 semaines) similaire à celui établi dans les autres indications de l'AMM, et similaire entre les deux schémas posologiques ;
- de l'absence de bénéfice démontré en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes modérées à sévères de cette maladie, à l'exception du score de douleur NRS30 pour le schéma posologique Q2W uniquement ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation ou réduction de son étendue) ;
- de l'absence de comparaison à l'adalimumab (HUMIRA), autre traitement ayant une AMM dans l'hidradénite suppurée avec un libellé d'indication identique à celui de COSENTYX (sécukinumab),

la Commission considère que COSENTYX (sécukinumab) 150 mg et 300 mg, en solution injectable en seringue préremplie et en stylo prérempli, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hidradénite suppurée modérée à sévère active de l'adulte.

5.5 Population cible

La population cible de COSENTYX (sécukinumab) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints d'hidradénite suppurée active, modérée à sévère (stades Hurley II et III) après échec du traitement systémique.

D'après des données récentes retrouvées sur Orphanet²⁷, la prévalence de l'HS serait estimée entre 0,15 et 1 % en France, tous stades confondus.

En considérant la population française adulte s'élevant à 53 684 693 individus au 1^{er} janvier 2023 selon l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), on estime à un maximum de 536 846, le nombre de personnes adultes souffrant d'HS en France.

Les données du registre français multicentrique EpiVer²⁸ ayant regroupé 1 428 patients, rapportent un pourcentage de patients atteints d'HS modérée (stade Hurley II) de 40 % et un pourcentage de patients atteints d'HS sévère (stade Hurley III) de 16 %. Il y aurait donc un maximum de 65 808 patients au stade modéré et de 26 323 patients au stade sévère dans le système de soins français.

²⁷ <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Verneuil-FRfrPub2049v01.pdf>

²⁸ Perrot JL, Maccari F, Guillem P, et al.; ResoVerneuil group. How to Define Mild to Severe Hidradenitis Suppurativa? A Simple New Tool Based on Latent Class Analysis of EPIVER Data Study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:1091-1103

Toutefois, seuls 9,4 % d'entre eux sont suivis par un dermatologue hospitalier et traités, soit 6 185 patients au stade modéré et 2 475 patients au stade sévère. L'estimation du pourcentage de patients de stade modéré étant en échec ou ayant une contre-indication à l'antibiothérapie est de 37 % ; ce pourcentage est de 58 % chez les patients de stade sévère, soit 2 290 patients au stade modéré et 1435 patients au stade sévère, en échec de l'antibiothérapie avec un total de 3 725 patients.

Enfin, selon des experts, 50 à 60 % de ces patients seraient inéligibles à une chirurgie (chirurgie mutilante périnéale/tronc, lésion multifocale, topographie des localisations...), amenant ainsi la population totale éligible à un traitement par sécukinumab, définie en accord avec les experts de la pathologie, de 1800 à 2200 patients par an au maximum.

La population cible est estimée entre 1800 à 2200 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

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