

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sécukinumab

COSENTYX 150 et 300 mg,

solution injectable en seringue et stylo préremplis

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 14 février 2024

- Rhumatisme psoriasique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication de l'AMM : « 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. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : – de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF ; – du recul plus important avec ces médicaments (AMM de l'étanercept datant de 2003) ; la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de COSENTYX (sécukinumab) est à réserver principalement dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus de traitement. A noter que conformément aux recommandations en vigueur, en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier une anti-interleukine par rapport à un anti-TNF. En l'absence de comparaison robuste de COSENTYX (sécukinumab) aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (autres anti-IL, anti-JAK) sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. En l'absence : – de donnée comparative robuste versus les autres médicaments biologiques disponibles, – et de donnée spécifique chez des patients en échec ou intolérant à au moins un anti-TNF, la Commission considère que COSENTYX 150 mg et 300 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue et stylo préremplis n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 5.2.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 12 250 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude AgAIN (CAIN457FDE04) comparative versus ustékinumab dont les résultats finaux sont attendus pour fin 2024. Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament. La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique robuste permettant de préciser la place de COSENTYX (sécukinumab) place dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations particulières	La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception de COSENTYX (sécukinumab) dans cette indication.

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	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.1.1 Rappel des données principaux résultats précédemment examinés par la Commission	11
3.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.2 Profil de tolérance	17
3.3 Données d'utilisation	18
3.3.1 Etudes portant sur le maintien du traitement au cours du temps	18
3.3.2 Etudes portant sur l'incidence des MICI	20
3.3.3 Etude portant sur l'incidence des MACE	21
3.4 Modification du parcours de soins	22
3.5 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

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 – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification des conditions d'inscription : réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions	Il s'agit d'une réévaluation du SMR à la demande du laboratoire de la spécialité COSENTYX (sécukinumab), un inhibiteur de l'interleukine (anti-IL-17), relative aux résultats finaux des études de phase III FUTURE 2 et FUTURE 5 et de l'étude de phase IIIb MAXIMISE.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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. »
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 pré-rempli avec aiguille (CIP : 34009 300 106 2 4) – 2 seringues préremplies en verre de 1 ml dans stylo pré-rempli avec aiguilles (CIP : 34009 300 106 3 1) COSENTYX 300 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie 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.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 15 janvier 2015 (procédure centralisée) - indication dans le psoriasis en plaques de l'adulte Date des rectificatifs et teneur concernés par la présente évaluation : – 19/11/2015 : extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante – 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) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle • Médicament de prescription et renouvellement réservé à certains médecins spécialistes (PRS) en dermatologie, rhumatologie, médecine interne ou en pédiatrie – Statut particulier • Médicament d'exception

Posologie dans l'indication évaluée	Pour les patients qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. Pour plus de précisions, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur d'interleukine. Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'interleukine 17A. Il existe déjà des inhibiteurs d'interleukines disponibles dans cette indication (anti-IL12 et 23, anti-IL17A, anti-IL23).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : • En Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne et en Italie, COSENTYX est pris en charge dans l'indication de l'AMM • Au Royaume-Uni, COSENTYX est pris en charge dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « <i>The person has peripheral arthritis with three or more tender joints and three or more swollen joints, and the psoriatic arthritis has not responded to adequate trials of at least two standard disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), administered either individually or in combination.</i> » • En Belgique, COSENTYX est pris en charge dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « <i>Bénéficiaires avec arthrite psoriasique érosive de type poly-articulaire remplissant plusieurs conditions (dont la présence d'une arthrite active au niveau d'au moins 5 articulations ; et l'obtention d'un index d'au moins 25 au HAQ) ou bénéficiaires avec arthrite psoriasique érosive ou avec pincement articulaire de type oligo-articulaire remplissant plusieurs conditions (dont la présence d'une arthrite active au niveau d'au moins 3 articulations, dont au moins une est une articulation majeure ; et l'obtention d'un score d'au moins 4 au NRS (Numerical Rating Scale))</i> » – Aux Etats-Unis : COSENTYX dispose d'une AMM dans une indication plus large que celle de l'AMM européenne : « <i>COSENTYX est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique active chez les patients âgés de 2 ans et plus</i> ».
Autres indications de l'AMM	COSENTYX (sécukinumab) est également indiqué dans le psoriasis en plaques de l'adulte et de l'enfant, la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique), l'arthrite juvénile idiopathique liée à l'enthésite et psoriasique et dans l'hidradénite suppurée de l'adulte.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué plusieurs fois ce traitement dans le rhumatisme psoriasique : – Lors de son évaluation initiale du 22/06/2016¹, la CT avait rendu un SMR modéré et une ASMR V par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Cosentyx du 22 juin 2016 (extension d'indication dans le RP). 2016.

	chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond anti-rhumatismal (DMARD) a été inadéquate. – Lors de l'examen de modifications des conditions d'inscription du 26/06/2019², relatif à de nouvelles données cliniques : notamment les résultats à 24 semaine de l'étude FUTURE 5 vs placebo. La Commission avait pris acte de ces résultats qui n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes évaluations. – Lors de l'examen de modifications des conditions d'inscription du 19/05/2021³, relatif à de nouvelles données cliniques : notamment les résultats finaux de l'étude EXCEED vs adalimumab. La Commission avait pris acte de ces résultats qui n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 14 février 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le rhumatisme psoriasique (RP) est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondyloarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondyloarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale, des enthésites et/ou des dactylites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanées (psoriasis cutané et/ou unguéal), des uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

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

La maladie évolue par poussées, séparées de périodes de rémission. Avec le temps et en l'absence de traitement, l'inflammation persistante des articulations provoque des déformations progressives pouvant entraîner un handicap fonctionnel plus ou moins important en fonction du degré des douleurs, de l'enraidissement et de la déformation des articulations.

Épidémiologie^{4,5}

En France, la maladie touche 0,19 % de la population adulte. Elle affecte particulièrement les patients atteints de psoriasis (20 à 30 %) et peut survenir à tout âge, avec un pic d'apparition de la maladie entre 30 et 50 ans. Les hommes et les femmes sont touchés de manière égale.

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Cosentyx du 26 juin 2019 (modifications des conditions d'inscription). 2019.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Cosentyx du 19 mai 2021 (modifications des conditions d'inscription). 2021.

⁴ Saraux A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005.

⁵ Fournié B. Rhumatisme psoriasique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur. 2007.

2.2 Prise en charge actuelle

Objectifs

Selon les recommandations en vigueur de la Société Française de Rhumatologie (SFR) actualisées en 2022⁶ et de l'EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) de 2019^{7,8}, l'objectif de la prise en charge est l'obtention ou le maintien d'une rémission clinique ou à défaut d'un faible niveau d'activité de la maladie dans l'optique d'améliorer la qualité de vie, contrôler les symptômes et l'inflammation, prévenir les dommages structuraux, préserver ou restaurer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients.

Traitements

Le traitement médicamenteux de 1^{ère} ligne repose sur l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (prescription à la demande, adaptée au patient et à l'évolution des symptômes, jusqu'à la dose maximale) en tant que traitement symptomatique. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS avec plusieurs essais si nécessaire. Des traitements adjuvants comme les antalgiques peuvent être associés aux AINS pour les douleurs résiduelles. La corticothérapie générale n'est pas justifiée dans la majorité des cas. Les injections locales de corticoïdes peuvent être envisagées, elles doivent être privilégiées en cas de localisation unique.

Les traitements de fond (*Disease Modifying AntiRheumatic Drug* - DMARD) sont classés en 3 catégories :

- csDMARD (*Conventional Synthetic DMARD*) : méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine ;
- bDMARD (*biologic DMARD*) : anti-TNF, anti-interleukines ;
- tsDMARD (*targeted Synthetic DMARD*) : anti-JAK, inhibiteurs de la phosphodiesterase 4.

Les csDMARD doivent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique, en cas de psoriasis cutané, le méthotrexate doit être privilégié. Les traitements de fond conventionnels n'ont pas montré d'efficacité sur les manifestations axiales ou en cas d'enthésite ou dactylite isolée.

En cas de maladie résistante au traitement conventionnel, ou d'atteinte structurale, ou de MICI active, d'uvéite réfractaire ou récidivante, un bDMARD ou tsDMARD doit être envisagé. On peut privilégier en 1^{ère} intention un anti-TNF ou anti-IL-17. L'association du méthotrexate à un traitement ciblé ne doit pas être systématique.

- En cas de MICI ou d'uvéite réfractaire ou récidivante, on doit privilégier un anticorps monoclonal anti-TNF.
- En cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier un anti-IL17, un anti-IL12/23 ou un anti-IL23.
- En cas d'atteinte axiale associée, on doit privilégier un anti-TNF, un anti-IL17 ou un JAKi.

On peut considérer l'aprémilast en cas de rhumatisme psoriasique en l'absence de maladie sévère (sans atteinte structurale) et résistante au traitement conventionnel.

⁶ Wendling D et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. Joint Bone Spine 2022.

⁷ Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020.

⁸ A noter que les recommandations de l'EULAR sont en cours de mise à jour, à la date du présent avis, elles ne sont toujours pas publiées.

Selon les recommandations actualisées de la SFR de 2022, **en cas d'inefficacité d'un premier traitement ciblé**, il faut éliminer des raisons, autres que le rhumatisme psoriasique lui-même (observance, pathologie mécanique, syndrome fibromyalgique, ...) avant d'envisager un 2^{ème} traitement ciblé.

- En cas d'inefficacité primaire à un premier anti-TNF, il semble pertinent de changer de cible et de passer à un anti-IL-17.
- En cas d'échappement secondaire à un premier anti-TNF, il peut être proposé un second anti-TNF ou un anti-IL-17.

Les anti-TNF et les anti-interleukines (anti-IL12/23, anti-IL23 et anti-IL17) ont une AMM superposable à partir de la 2^{ème} ligne, néanmoins la Commission a recommandé que les anti-interleukines soient utilisés préférentiellement en cas d'échec des anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus de traitement de fond). La Commission a considéré que la place des anti-JAK se situe en échec d'au moins un anti-TNF (soit à partir de la 3^{ème} ligne de traitement de fond). A ce stade de la stratégie thérapeutique, la Commission a également précisé que leur place par rapport aux autres traitements disponibles (notamment les anti-interleukines) ne pouvait être précisée.

Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (notamment les manifestations extra-articulaires) et les préférences du patient.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation de COSENTYX (sécukinumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients atteints de RP actif avec une réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (DMARDs), soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI)	Labora-toire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
ENBREL (étanercept) et ses biosimi-laires	Pfizer	Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond anté-rieur.	29/10/2003 (Inscription) et RI en 2019	Important (ISP)	ASMR II vs MTX
HUMIRA (adalimumab) et ses biosimi-laires	Abbvie	Traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lors-que la réponse à un traite-ment de fond antérieur a été inadéquate.	02/11/2005 (Inscription) et RI en 2016	Important (ISP)	ASMR II comme éta- nercept
REMICADE (infliximab 100 mg IV) et ses biosimi-laires	MSD France	Traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.	26/04/2006 (Inscription)	Important (ISP)	ASMR II comme autres anti-TNF
REMSIMA SC (infliximab 120mg)	Celltrion Healthcare	Traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARDs a été inadéquate.	07/10/2020 (inscription)	Modéré	ASMR V vs in- fliximab admi- nistré par voie intraveineuse

CIMZIA (certolizumab pégol)	UCB Pharma SA	CIMZIA, en association au MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate.	01/10/2014 (Inscription) et RI en 2016	Important (pas d'ISP)	ASMR V vs autres anti- TNF
SIMPONI (golimumab)	MSD France	SIMPONI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.	01/02/2012 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	ASMR V vs autres anti- TNF

Inhibiteurs d'interleukines

STELARA (ustékinu- mab) Anti-IL12 et 23	Janssen- Cilag	STELARA, seul ou en association avec le MTX est indiqué dans le traitement du RP actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.	15/10/2014 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V vs anti-TNF
TALTZ (ixékizumab) Anti-IL17	Lilly France	TALTZ, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).	04/04/2018 (Inscription) et 19/05/2021 (Modification des conditions de l'inscrip- tion)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge
TREMFYA (guselkumab) Anti-IL23	Janssen- Cilag	TREMFYA, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.	19/05/2021 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge
SKYRIZI (risan- kizumab) Anti-IL23	Abbvie	SKYRIZI, seul ou en association avec le MTX, est indiqué dans le traitement du RP actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismeaux (DMARD).	23/03/2022 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge

Inhibiteur de la phosphodiesterase 4

OTEZLA (aprémilast)	Celgene	OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou	02/12/2015 (Inscription)	Insuffisant en monothérapie Faible (Pas d'ISP) en association après échec de bDMARD (3 ^{ème} ligne ou plus)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge
--------------------------------	---------	--	-----------------------------	---	--

		une intolérance à un traitement de fond antérieur.			
Inhibiteurs de Janus Kinase					
XELJANZ (tofacitinib)	Pfizer	Traitement du RP actif, seul ou en association au MTX, chez des adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.	05/12/2018 (inscription) et 29/11/2023 (réévaluation)	Modéré (Pas d'ISP) uniquement, en association au méthotrexate, dans le « traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) dont au moins un anti-TNF ». Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge
RINVOQ (upadacitinib)	Abbvie	RINVOQ est indiqué dans le traitement du RP actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate.	19/05/2021 (inscription) et 29/11/2023 (réévaluation)	Important (Pas d'ISP) uniquement, en monothérapie ou en association au méthotrexate, dans le « traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) dont au moins un anti-TNF ». Insuffisant dans les autres situations de l'AMM.	ASMR V dans la stratégie de prise en charge

A noter que :

- ORENCIA (abatacept, inhibiteur sélectif de la costimulation des lymphocytes T) dispose également d'une AMM depuis le 25 juillet 2017, en monothérapie ou en association au MTX dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un DMARD antérieur incluant le MTX a été inadéquate et pour lequel une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées psoriasiques n'est pas requise. Cependant le laboratoire n'a pas sollicité la prise en charge dans cette indication (Cf. Avis de la Commission de la Transparence du 24 janvier 2018).⁹
- BIMZELX (bimékizumab, inhibiteur d'interleukine 17) dispose également d'une AMM depuis le 26 avril 2023, seul ou en association avec le méthotrexate, dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate ou ayant été intolérant à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismeaux (DMARD). Cette extension d'indication est en cours d'évaluation par la commission de la Transparence.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les thérapies complémentaires telles que la kinésithérapie, le traitement physique avec exercices supervisés (notamment avec balnéothérapie) peuvent être considérées dans les formes sévères, en

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de Orencia du 24 janvier 2018 (Modification des conditions d'inscription). 2018.

particulier axiales, ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ces thérapies ne sont pas considérées comme des CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans le RP, en cas de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fond conventionnels (DMARDs), le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par de nombreux médicaments avec différents mécanismes d'action. Néanmoins, il persiste un besoin médical compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux traitements actuellement disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

3.1.1 Rappel des données principaux résultats précédemment examinés par la Commission

3.1.1.1 Avis du 22/06/2016 : Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique¹

Dans l'avis initial du 22/06/2016, relatif à l'extension d'indication de COSENTYX (sécukinumab) dans le rhumatisme psoriasique, la CT avait rendu un SMR modéré et une ASMR V par rapport aux anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pégol) et par rapport à l'ustékinumab (STELARA) dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.

Cet avis reposait sur deux études versus placebo (FUTURE 1 et 2) mais seule l'étude FUTURE 2 avait évalué une présentation (solution injectable en seringue préremplie) et les schémas posologiques du sécukinumab pour lesquels l'inscription était sollicitée.

L'étude FUTURE 2 était une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo sur la réponse ACR20¹⁰ à la semaine 24 chez 397 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux glucocorticoïdes, et/ou csDMARD /anti-TNF. La proportion de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF a été de 63 à 67%.

Au total, l'étude FUTURE 2 a mis en évidence la supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM de 150 et 300 mg avec dose de charge par rapport au placebo sur la proportion de patients obtenant une ACR20 à la semaine 24 (critère de jugement principal) et sur de nombreux critères

¹⁰ La réponse ACR 20 est définie comme une amélioration $\geq 20\%$ sur :

- le nombre d'articulations douloureuses (parmi 78) ET
- le nombre d'articulations gonflées (parmi 76) ET
- au moins 3 des 5 domaines suivants : activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 100), activité de la maladie évaluée par le médecin (sur une EVA de 0 à 100), douleur liée au rhumatisme psoriasique évaluée par le patient (sur une EVA de 0 à 100), score du Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), Protéine C réactive de haute sensibilité [HsCRP] ou vitesse de sédimentation des érythrocytes [ESR]).

secondaires incluant des critères évaluant notamment le psoriasis (réponse PASI 75 et 90¹¹) et la qualité de vie analysés selon une approche séquentielle hiérarchique.

Les conclusions de la CT ont été motivées par :

- une quantité d'effet clinique difficile à apprécier sur la base des résultats de l'étude FUTURE 2 en raison de l'inclusion de plus de 30 % de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (patients naïfs de traitement de fond conventionnels),
- l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,
- l'absence de démonstration d'une efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM et,
- l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire.

Sur la base du programme de développement fourni, la Commission avait également souhaité être destinataire des résultats de l'étude comparative versus adalimumab (étude EXCEED) et de celle évaluant l'efficacité structurale des schémas posologiques validés par l'AMM (étude FUTURE 5) dès qu'ils seraient disponibles.

3.1.1.2 Avis du 26/06/2019 : Modifications des conditions de l'inscription²

Dans l'avis du 26/06/2019, relatif à des modifications des conditions de l'inscription, la CT avait pris acte des nouveaux résultats des études cliniques qui lui avait été transmis, qui n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

La CT avaient reçu et examiné les résultats de l'étude FUTURE 5, qui était une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de sécukinumab 150 mg (avec ou sans dose de charge) ou 300 mg (avec dose de charge) par rapport au placebo en termes de réponse ACR20 à la semaine 16 chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS et/ou csDMARD / anti-TNF. La proportion de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF a été de 70,4 %.

Au total, l'étude FUTURE 5 a mis en évidence la supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM de 150 et 300 mg avec dose de charge par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement évalués dont la progression radiographique à la semaine 24 à l'aide du score du critère modifié de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS)¹² attestant de l'effet structural.

La CT avait également confirmé qu'elle réexaminerait la spécialité COSENTYX (sécukinumab) à la lumière des résultats de l'étude EXCEED en cours versus adalimumab.

3.1.1.3 Avis du 19/05/2021 : Modifications des conditions de l'inscription³

Dans l'avis du 19/05/2021, relatif à des modifications des conditions de l'inscription, la CT avait pris acte des nouveaux résultats des études cliniques qui lui avait été transmis, qui n'étaient pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

¹¹ PASI : index composite prenant en compte les mesures de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale). Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3 % de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface. Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète. Dans ces études, le score PASI 75 n'a été évalué que chez les patients présentant un score BSA > 3% et un PASI > 0 à l'inclusion.

¹² Le score vdH-mTSS adapté au RP est un score côté entre 0 et 528 points. Par définition, un patient sans progression radiologique est un patient présentant une variation du score vdH-mTSS ≤ 0,5 points.

La CT avaient reçu et examiné les résultats de l'étude EXCEED, qui était une étude de phase IIIb, comparative versus adalimumab (anti-TNF), randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sécukinumab en monothérapie par rapport à l'adalimumab chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS, naïfs de traitements biologiques et avec une réponse inadéquate à un précédent traitement de fond conventionnel (en 2^{ème} ligne de traitement de fond). Au total, l'étude EXCEED n'a pas permis de démontrer la supériorité de sécukinumab en monothérapie par rapport à l'adalimumab en termes de réponse ACR20 (critère de jugement principal) chez ces patients. La tolérance semblait similaire à celle de l'adalimumab et en ligne avec le profil de tolérance connu du sécukinumab.

3.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation

3.1.2.1 Synthèse des nouvelles données

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats finaux à 5 ans de l'étude FUTURE 2 (NCT01752634, CAIN457F2312)¹³ et à 2 ans de l'étude FUTURE 5 (NCT02404350, CAIN457F2342)¹⁴
- les résultats finaux à 52 semaines d'une nouvelle étude (MAXIMISE - NCT02721966, CAIN457F3302)¹⁵ de phase IIIb, comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, multicentrique, évaluant l'efficacité du sécukinumab chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec une atteinte axiale et qui ont eu une réponse inadéquate aux AINS.
- les données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) version 11.1, des PSUR et du RCP
- les données d'utilisation (issue d'une revue de la littérature) :
 - Etudes portant sur le maintien du traitement au cours du temps
 - Etude observationnelle européenne SERENA^{16,17}
 - Etude observationnelle européenne EuroSpA¹⁸
 - Etude observationnelles française FORSYA¹⁹
 - Etude observationnelle rétrospective Française comparant le sécukinumab et l'ustékinumab²⁰
 - Etude SNDS évaluant la persistance à long-terme d'une 1^{ère} ligne de traitement biologique²¹

¹³ McInnes IB, Mease PJ, Kivitz AJ, et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Lancet Rheumatol*. 2020.

¹⁴ Mease PJ, Landewé R, Rahman P, et al. Secukinumab provides sustained improvement in signs and symptoms and low radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: 2-year (end-of-study) results from the FUTURE 5 study. *RMD Open* 2021.

¹⁵ Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021.

¹⁶ Kiltz U, et al. Secukinumab Use in Patients with Moderate to Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Real-World Setting in Europe: Baseline Data from SERENA Study. *Adv Ther*. 2020.

¹⁷ Kiltz U, et al. Interim 2-Year Analysis from SERENA: A Real-World Study in Patients with Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondylitis Treated with Secukinumab. *Rheumatol Ther*. 2022.

¹⁸ Michelsen B, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open* 2020.

¹⁹ Dougados M, et al. Factors associated with the retention of secukinumab in patients with axial spondyloarthritis in real-world practice: results from a retrospective study (FORSYA). *RMD Open* 2023.

²⁰ Letarouilly JG, Flachaire B, Labadie C, et al. Secukinumab and ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: results of a direct comparison. *Rheumatology* 2021.

²¹ Pina Vegas L, Penso L, Claudepierre P, et al. Long-term Persistence of First-line Biologics for Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the French Health Insurance Database. *JAMA Dermatol*. 2022.

- Etude SNDS évaluant la persistance à long-terme d'une 2^{ème} ligne de traitement biologique après anti-TNF²²
- Etudes évaluant la survenue de MICI chez des patients traités par IL-17 :
 - Etudes SNDS sur la survenue de MICI²³
 - Etude observationnelle du registre Français MISSIL²⁴
- Etude du SNDS portant sur la survenue de MACE chez des patients traités par bDMARD ou apremilast²⁵

A noter que le laboratoire a également fourni 2 méta-analyses en réseau qui ne seront pas décrites dans cet avis en raison de leur faible robustesse en termes de méthodologie et de résultats, par rapport aux autres données à disposition (hétérogénéité des caractéristiques des patients, de la méthodologie et des risques de biais des études incluses ainsi que de la durée des traitements utilisés).

3.1.2.2 Etude MAXIMISE (en 1ère ligne et plus de traitement de fond)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique (7 centres en France ayant inclus 10 patients), dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de sécukinumab par rapport au placebo en termes de réponse ASAS20²⁶ à la semaine 12 chez 498 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif avec une atteinte du squelette axial, qui ont eu une réponse inadéquate aux AINS et naïfs de traitements biologiques.

Cette étude est composée de 2 périodes de traitement en double aveugle :

- une première période de 12 semaines où les patients ont été randomisés pour recevoir sécukinumab 150 mg, 300 mg ou le placebo,
- suivie d'une seconde période de 40 semaines (jusqu'à S52) où les patients randomisés dans les groupes sécukinumab 150 mg et sécukinumab 300 mg à l'inclusion ont continué à recevoir le même traitement à la même dose et les patients randomisés dans le groupe placebo à l'inclusion ont été randomisés une nouvelle fois (1 : 1) à la semaine 12 pour recevoir sécukinumab 150 mg ou sécukinumab 300 mg.

L'étude a débuté le 03/10/2016 (1er patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse finale a eu lieu le 26/06/2019.

²² Pina Vegas L, Hoisnard L, Bastard L, et al. Long-term persistence of second-line biologics in psoriatic arthritis patients with prior TNF inhibitor exposure: a nationwide cohort study from the French health insurance database (SNDS). RMD Open 2022.

²³ Penso L, et al. Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Ankylosing Spondylitis Initiating Interleukin-17 Inhibitors: A Nationwide Population-Based Study Using the French National Health Data System. Arthritis Rheumatol. 2022.

²⁴ Letarouilly JG, Pham T, Pierache A, et al. New-onset inflammatory bowel diseases among IL-17 inhibitor-treated patients: results from the case-control MISSIL study. Rheumatology 2022.

²⁵ Pina Vegas L, Le Corvoisier P, Penso L, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. Rheumatology 2022.

²⁶ L'ASAS20 (Assessment in Spondyloarthritis International Society) correspond à une amélioration relative $\geq 20\%$ et une augmentation absolue ≥ 10 mm (sur une échelle EVA de 100 mm) dans au moins 3 des 4 domaines, sans dégradation $\geq 20\%$ ou d'une unité du domaine restant. Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :

- Activité de la maladie, évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 (= non active) à 10 (= très active)),
- Douleur rachidienne, évaluée par le patient, soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (EVA de 0 (= pas de douleur) à 10 (= douleur la plus sévère)),
- État fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (EVA de 0 (= facile) à 10 (= impossible),

L'inflammation, correspondant à la durée moyenne et à la sévérité de la raideur matinale, représentée par la moyenne des scores des 2 dernières questions du questionnaire BASDAI (EVA de 0 à 10 avec, 0 = pas de raideur matinale, 5 = 1h de raideur matinale et 10 = au moins 2h de raideur matinale).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients du groupe sécukinumab 300 mg (versus placebo) ayant obtenu une réponse ASAS20 à la semaine 12.

Le seul critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) était la proportion de patients du groupe sécukinumab 150 mg (versus placebo) ayant obtenu une réponse ASAS20 à la semaine 12.

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.

Traitements reçus

Un total de 498 patients a été randomisé (1 : 1 : 1) pour recevoir pendant 12 semaines (période 1) :

- Groupe sécukinumab 150 mg (n = 165) : sécukinumab à la dose de 150 mg par voie sous-cutanée (1 injection de sécukinumab 150 mg et 1 injection de placebo) administré à l'inclusion puis aux semaines 1, 2, 3, 4 et 8.
- Groupe sécukinumab 300 mg (n = 167) : sécukinumab à la dose de 300 mg par voie sous-cutanée (2 injections de sécukinumab 150 mg) administré à l'inclusion puis aux semaines 1, 2, 3, 4 et 8.
- Groupe placebo (n = 166) : placebo par voie sous-cutanée (2 injections de placebo) à l'inclusion puis aux semaines 1, 2, 3, 4 et 8.

Puis à 12 semaines, les patients des groupes sécukinumab 150 mg et 300 mg ont poursuivi leur traitement administré toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 48 et ceux du groupe placebo ont été randomisés une nouvelle fois (1 : 1) pour recevoir soit le sécukinumab 150 mg, soit le sécukinumab 300 mg à la posologie de l'AMM pendant 40 semaines (jusqu'à S52) (période 2).

Les randomisations n'ont pas été stratifiées.

Les patients pouvaient recevoir concomitamment dans l'étude : méthotrexate (≤ 25 mg/semaine), corticoïdes systémiques (≤ 10 mg/jour de prednisolone ou équivalent) et AINS si doses stables avant la randomisation.

Population de l'étude

Les patients inclus étaient des adultes atteints de RP active avec une atteinte du squelette axial, naïfs de bDMARD et qui ont eu une réponse inadéquate à au moins deux AINS au cours d'une période de 4 semaines minimum.

A l'inclusion, les principales caractéristiques démographiques et concernant la pathologie des patients randomisés ont été comparables entre les 3 groupes. Au total, 50,6 % des patients étaient des femmes âgés en moyenne de 46,5 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic de rhumatisme psoriasique axial était de 3 ans, l'apparition des premiers signes d'atteinte axiale était de 7,5 ans, et le premier diagnostic d'arthrite périphérique était de 5,1 ans (chez 88% des patients). Environ 23% des patients avaient un diagnostic de spondylarthrite ankylosante.

En termes de traitements antérieurs, la grande majorité des patients (97,4 %) avaient déjà reçus un AINS, 16,7 % avaient reçu un corticoïde systémique avec une proportion plus importante dans le sécukinumab 150 mg (24,8 %) que dans les autres groupes (groupe placebo : 11,4 % et groupe sécukinumab 300 mg : 13,8 %) et 39 % des patients avaient reçu un csDMARD avant l'inclusion.

En termes de traitement concomitant :

- 72,1% des patients du groupe sécukinumab 150 mg, 65,9% des patients du groupe sécukinumab 300 mg et 75,3 % du groupe placebo ont été traités concomitamment par AINS
- 44,8% des patients du groupe sécukinumab 150 mg, 39,5% des patients du groupe sécukinumab 300 mg et 44,6 % du groupe placebo ont été traités concomitamment par méthotrexate
- 17,6% des patients du groupe sécukinumab 150 mg, 15,0% des patients du groupe sécukinumab 300 mg et 12,7 % du groupe placebo ont été traités concomitamment par corticoïdes.

A l'issue de la période 1, 476 (95,6%) patients ont complété la période et 22 ont dû arrêter le traitement à l'étude (7,3% dans le groupe sécukinumab 150 mg et 3% dans les groupes sécukinumab 300 mg et placebo) en raison :

- d'événements indésirables pour 4 patients (2 patients du groupe sécukinumab 150 mg et 1 patient des groupes sécukinumab 300 mg et placebo)
- de non-observance au traitement pour 1 patient groupe sécukinumab 300 mg
- de déviations au protocole pour 13 patients (8 patients du groupe sécukinumab 150 mg, 3 patients du groupe sécukinumab 300 mg et 2 patients du groupe placebo)
- de décisions du patient pour 4 patients (2 patients du groupe sécukinumab 150 mg et 2 patients du groupe placebo)

Résultats sur les critères de jugement

Les analyses ont été réalisées en utilisant une régression logistique avec le groupe de traitement, et la prise concomitante de méthotrexate comme variables explicatives. Les données manquantes jusqu'à la semaine 12 ont été traitées par imputation multiple.

A la semaine 12, la proportion de patients répondeurs ASAS20 a été statistiquement supérieure dans les groupes sécukinumab 150 mg (62,9%) et 300 mg (66,3%) par rapport au groupe placebo (31,2%), soit un OR = 3,83 (IC_{95%} [2,41 ; 6,10], $p < 0,0001$) pour sécukinumab 300 mg et un OR = 4,37 (IC_{95%} [2,72 ; 7,01], $p < 0,0001$) pour sécukinumab 150 mg.

A titre exploratoire, les données disponibles jusqu'à 52 semaines (données observées) suggèrent un maintien de l'efficacité du sécukinumab dans le temps.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée au sein de différents critères de jugement secondaires et exploratoires à l'aide des questionnaires HAQ-Di²⁷, ASAS health index²⁸, FACIT-F²⁹ et l'échelle VAS afin de mesurer la douleur au niveau du rachis. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

²⁷ Health Assessment Questionnaire Disability Index

²⁸ Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index : Questionnaire d'auto-évaluation par le patient de la santé, du fonctionnement, du handicap des patients atteints d'SpAax à travers 17 items à réponse binaire (1 = je suis d'accord, 0 = je ne suis pas d'accord). Le score ASAS-HI est l'addition de chaque item avec 0 = meilleur état global et 17 = mauvaise santé. Seuils cliniquement pertinents de l'état de santé : bon ≤ 5 < modéré < 12 $\leq$ médiocre.

²⁹ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue : score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques – indice de fatigue. Il s'agit d'un questionnaire de 13 items, le score total varie de 0 to 52, plus le score est élevé plus la fatigue est moindre. Une diminution > 3,0 points est considérée comme une amélioration cliniquement pertinente.

3.1.2.3 Etude FUTURE 2 – résultats finaux à 5 ans

Pour rappel, initialement, 397 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS avaient été randomisés dans l'étude, les résultats de l'analyse principale sont rappelés dans le paragraphe 3.1.1.1 ci-dessus.

Au moment de l'analyse finale, 62,5% des patients initialement inclus ont complété les 5 ans (260 semaines) de traitement. La fréquence des arrêts de traitement à l'étude était comparable entre les différents groupes de traitement initiaux (37,5% au total). Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents étaient le manque d'efficacité, la décision du patient ou de son représentant, et la survenue d'un EI. Les résultats des patients ont été analysés selon le dosage reçu à l'initiation du traitement (en accord avec le protocole de l'étude, certains patients du groupe sécukinumab 150 mg ont pu recevoir une dose de 300 mg au cours de l'étude, et certains patients du groupe 75 mg ont pu recevoir une dose de 150 mg ou 300 mg au cours de l'étude). Les résultats à 5 ans des groupes sécukinumab 150 mg et sécukinumab 300 mg étaient cohérents avec les résultats à 52 semaines précédemment examinés et suggèrent un maintien de l'efficacité sur les critères cliniques rhumatologiques, dermatologiques et de qualité de vie.

3.1.2.4 Etude FUTURE 5 – résultats finaux à 2 ans

Pour rappel, initialement, 996 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS avaient été randomisés dans l'étude, les résultats de l'analyse principale sont rappelés dans le paragraphe 3.1.1.2 ci-dessus.

Au moment de l'analyse finale, 78,6% des patients initialement inclus ont complété les 2 ans (104 semaines) de traitement. La fréquence des arrêts de traitement à l'étude était comparable entre les différents groupes de traitement initiaux (21,4% au total). Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents étaient la décision du patient, la survenue d'un EI et le manque d'efficacité.

Les résultats des patients ont été analysés selon le dosage reçu à l'initiation du traitement (en accord avec le protocole de l'étude, certains patients du groupe sécukinumab 150 mg ont pu recevoir une dose de 300 mg au cours de l'étude. Les résultats à 2 ans des groupes sécukinumab 150 mg et sécukinumab 300 mg avec dose de charge étaient cohérents avec les résultats à 24 semaines précédemment examinés et suggèrent un maintien de l'efficacité sur les critères cliniques rhumatologiques, dermatologiques, radiographiques et de qualité de vie.

3.2 Profil de tolérance

Le sécukinumab est commercialisé depuis 2015 et approuvé dans plusieurs indications (psoriasis en plaque, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, arthrite juvénile idiopathique et psoriasis pustuleux [uniquement au Japon]) dans plus de 100 pays dont 30 en Europe.

Selon le dernier PSUR (couvrant la période du 26 décembre 2019 au 25 décembre 2020), depuis sa commercialisation en 2015, 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.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le sécukinumab sont des infections des voies respiratoires hautes (17,1 %) (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas).

Les nouvelles données de tolérance issues des études cliniques (données à 1 an de l'étude MAXIMISE, données à 5 ans de l'étude FUTURE 2 et données à 2 ans de l'étude FUTURE 5), sont conformes au profil de tolérance connu du médicament.

Le résumé des risques du PGR de COSENTYX (sécukinumab) (version 11.1, 30/09/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

3.3 Données d'utilisation

3.3.1 Etudes portant sur le maintien du traitement au cours du temps

Etude observationnelle européenne SERENA^{16, 17}

Il s'agit d'une étude à l'initiative de Novartis Pharma AG, longitudinale, observationnelle, conduite dans 438 centres européens dont 18 centres français chez des patients ayant reçu au moins 16 semaines de traitement par sécukinumab avant inclusion dans le cadre d'une prise en charge d'un psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique ou spondylarthrite ankylosante. L'objectif de cette étude, était de suivre l'utilisation du produit dans ces trois indications en vie réelle et d'évaluer l'efficacité, le taux de rétention et la tolérance.

Dans l'analyse intermédiaire à 2 ans, 534 atteints de RP ont été inclus. Les patients atteints de RP étaient principalement des femmes (54,9%), avec un âge moyen de 52,5 ans et un IMC moyen de 28,7. Ils étaient diagnostiqués depuis 8,7 ans en moyenne, et la durée moyenne de traitement par sécukinumab avant inclusion était de 1,0 an.

A deux ans, le taux de rétention des patients atteints de RP sous sécukinumab a été de 74,9 %. Les principales raisons de l'arrêt du traitement ont été le manque d'efficacité (38,7 %) et la décision du patient (21,9 %).

L'efficacité du traitement semble avoir été maintenue au cours du temps : maintien jusqu'à 2 ans de la réduction du nombre moyen d'articulations gonflées (*Swollen joint count*) et d'articulations douloureuses (*Tender joint count*), de la proportion de patients ayant une dactylite (6,4% à l'inclusion, 4,0% à 2 ans) ou une enthésite (19,4% à l'inclusion, 15,3 % à 2 ans).

Etude observationnelle européenne EuroSpA¹⁸

La collaboration EuroSpA a permis de réaliser une analyse sur 13 registres européens de spondyloarthrites pour évaluer le maintien de la réponse au traitement par sécukinumab à 6 et 12 mois chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

L'étude a inclus au total 2 017 patients traités en vie réelle par sécukinumab entre 2015 et 2018. Les taux de rétention à 6 et 12 mois ont été respectivement de 86 % et 76 %.

Etude observationnelle Française FORSYA¹⁹

Il s'agit d'une étude à l'initiative de Novartis Pharma AG, française, multicentrique, observationnelle, rétrospective portant sur les données de patients adultes atteints de spondyloarthrites (spondyloarthrite axiale non radiographique, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique) ayant initié un traitement par sécukinumab en recevant au moins une injection : cohorte 1 - entre le lancement du sécukinumab (11 août 2016) et le 31 août 2018 ; cohorte 2 – entre le 1 septembre 2018 et le 13

novembre 2020. L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs prédictifs associés à la rétention des patients sous traitement par sécukinumab à 1 an.

Dans la population de patients atteints de rhumatisme psoriasique, le taux de rétention du sécukinumab estimé à 1 an par la méthode de Kaplan Meier a été de 63,4% (IC95% [60,1%-66,6%]). Ce taux de rétention était plus important quand le sécukinumab était donné tôt dans la stratégie thérapeutique : en 1^{ère} ligne de biomédicament : 77% de rétention ; 65% de rétention en 2^{ème} ligne et 61% de rétention en 3^{ème} ligne et plus.

Etude observationnelle rétrospective Française comparant le sécukinumab et l'ustékinumab²⁰

L'objectif de cette étude était d'évaluer en vie réelle les caractéristiques des patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par l'ustekinumab ou le sécukinumab et de comparer la persistance au traitement. Cette étude rétrospective, basée sur une cohorte française multicentrique a inclus - de janvier 2011 à avril 2019 - 406 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par ustekinumab (n = 245) ou sécukinumab (n = 161) avec un suivi de 6 mois ou plus.

L'étude a suggéré une persistance au traitement inférieure dans le groupe traité par ustékinumab versus le groupe traité par sécukinumab (persistance médiane de 9,4 mois versus 14,7 mois respectivement). Dans les analyses en sous-groupe, cette différence était seulement observée dans le cadre d'une association au méthotrexate.

Etude SNDS évaluant la persistance à long-terme d'une 1^{ère} ligne de traitement biologique²¹

L'objectif de cette étude SNDS était d'évaluer la persistance à long terme des différentes classes de traitement biologique utilisées dans le psoriasis en plaque et le rhumatisme psoriasique, dans le cadre d'une 1^{ère} ligne de traitement biologique.

Tous les patients adultes atteints de psoriasis en plaque et de rhumatisme psoriasique, identifiés comme ayant nouvellement initié un traitement biologique entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 mai 2019, ont été inclus. Les traitements biologiques inclus dans cette étude étaient les anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab et golimumab), l'anti-IL-12/23 ustekinumab et les anti-IL17 (sécukinumab, ixekizumab et brodalumab).

Le critère de jugement principal était la persistance du traitement biologique, définie comme le temps écoulé entre l'initiation du traitement et son arrêt (estimée par la méthode de Kaplan-Meier).

Au total :

- 16 892 patients atteints de psoriasis en plaques ont été inclus dans l'étude dont :
 - 10 199 patients ayant débuté un traitement par un anti-TNF (60,4 %) ;
 - 3 982 patients ayant débuté un traitement par un anti-IL12/23 (23,6 %) ;
 - 2 711 patients ayant débuté un traitement par un anti-IL-17 (16,0 %) ;
- 6 531 patients atteints de rhumatisme psoriasique ont été inclus dans l'étude dont :
 - 4 974 patients ayant débuté un traitement par un anti-TNF (76,2 %) ;
 - 803 patients ayant débuté un traitement par un anti-IL12/23 (12,3 %) ;
 - 754 patients ayant débuté un traitement par un anti-IL-17 (11,5 %).

Le taux de persistance à 3 ans a été de 40,9% dans le psoriasis en plaques et de 36,2% dans le rhumatisme psoriasique. Il a été observé un taux de persistance plus élevé avec les anti-IL17 par rapport aux anti-TNF dans les deux indications et par rapport à l'ustekinumab (anti-IL-12/23) dans le rhumatisme psoriasique.

Etude SNDS évaluant la persistance à long-terme d'une 2^{ème} ligne de traitement biologique après anti-TNF²²

L'objectif de cette étude SNDS était d'évaluer la persistance à long terme des différentes classes de traitement biologique utilisées dans le rhumatisme psoriasique, chez des patients ayant déjà été traités par un anti-TNF.

Tous les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, identifiés comme ayant initié un second traitement biologique après avoir arrêté un traitement par un anti-TNF entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020 ont été inclus. Les traitements biologiques inclus dans cette étude étaient les anti-TNF (étanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab et golimumab), l'anti-IL-12/23 ustekinumab, les anti-IL17 (sécukinumab, ixekizumab) et l'anti-JAK tofacitinib.

Le critère de jugement principal était la persistance du traitement biologique, définie comme le temps écoulé entre l'initiation du traitement et son arrêt (estimée par la méthode de Kaplan-Meier).

Au total, 2 975 patients ont été inclus dans l'étude dont :

- 1 580 patients ayant poursuivi leur traitement un deuxième anti-TNF (53 %) ;
- 969 patients ayant poursuivi leur traitement par un anti-IL-17 (33 %) ;
- 426 patients ayant poursuivi leur traitement par un anti-IL12/23 (14 %).

Le taux de persistance à 3 ans a été de 17% dans le rhumatisme psoriasique. Il a été observé un taux de persistance plus élevé avec les anti-IL-17 et l'ustekinumab (anti-IL-12/23) par rapport aux anti-TNF, et aucune différence entre les anti-IL-17 et l'IL12/23.

3.3.2 Etudes portants sur l'incidence des MICI

Etudes SNDS sur la survenue de MICI²³

Une étude SNDS a été réalisée afin de déterminer si l'instauration d'un traitement par un inhibiteur d'IL-17 en vie réelle était susceptible d'augmenter le risque de développer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Tous les patients adultes atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante identifiés comme ayant nouvellement initié un traitement par un anti-IL-17 entre 2016 et 2019 ont été inclus dans l'étude. Le groupe contrôle était constitué de patients également atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante mais ayant initié un traitement par apremilast ou étanercept durant cette période.

Le critère de jugement principal évaluait la survenue d'une MICI (qu'il s'agisse d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique) au cours de la période de suivi (analyse du risque d'événement avec des modèles de Cox et de Fine et Gray pondérés par score de propension).

Au total, 16 793 patients ont été inclus dans le groupe anti-IL-17, 20 556 dans le groupe apremilast et 10 294 dans le groupe étanercept. Parmi les 47 643 patients, 132 ont développé une MICI :

- 72 patients nouvellement traités par un anti-IL-17 (0,43 % des patients traités par anti-IL-17) ;
- 49 patients nouvellement traités par étanercept (0,48 % des patients traités par étanercept) ;
- 11 patients nouvellement traités par apremilast (0,05 % des patients traités par apremilast).

L'analyse statistique a montré que le risque de développer une MICI a été significativement plus élevé chez les patients nouvellement traités par anti-IL-17 que chez ceux traités par apremilast (HR pondéré de 3,8 avec un intervalle de confiance à 95 % de [2,1-6,8]). Aucune différence significative n'a été rapportée entre les patients nouvellement traités par un anti-IL-17 et les patients nouvellement traités

par étanercept (HR pondéré de 0,8 avec un intervalle de confiance à 95 % de [0,5-1,2]). Des résultats similaires ont été observés avec le modèle de Fine et Gray.

Etude observationnelle du registre Français MISSIL²⁴

Cette étude s'est basée sur un registre national français (MISSIL) qui visait à collecter tous les nouveaux cas de MICI chez les patients traités par anti-IL17 entre janvier 2016 et décembre 2019.

L'un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'incidence des nouveaux cas de MICI en vie réelle chez les patients traités par des inhibiteurs d'IL-17. Au total, 31 nouveaux cas de MICI chez des patients traités par anti-IL17 (27 pour une spondyloarthrite et 4 patients pour un psoriasis) ont été identifiés. L'ensemble de ces patients était traité par sécukinumab ; et le sécukinumab a été arrêté chez tous les patients. Le délai médian d'apparition des symptômes pour les nouveaux cas de MICI était de 4,0 (1,5-7,5) mois. L'évolution de la maladie a été favorable avec une résolution complète chez 17 patients, une amélioration chez 7 patients ou une stabilisation chez 5 patients. Deux patients sont décédés (1 à cause d'un infarctus du myocarde massif et 1 en raison de complications post-colectomie).

L'autre objectif était de d'évaluer les facteurs de risque de ces nouveaux cas de MICI en vie réelle. Une étude cas-témoins a ainsi été réalisée avec deux témoins par nouveau cas de MICI, appariés selon le sexe, l'âge et la maladie inflammatoire sous-jacente. Au total, l'absence de traitement antérieur par étanercept et le faible nombre de traitements biologiques antérieurs étaient significativement associés à l'apparition de MICI.

3.3.3 Etude portant sur l'incidence des MACE

Etude SNDS sur la survenue de MACE²⁵

Une étude en vie réelle à partir du SNDS a été réalisée afin de déterminer si l'instauration d'un traitement par un traitement biologique (bDMARD) ou l'aprémilast était susceptible d'augmenter le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Tous les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, identifiés comme ayant nouvellement initié un traitement par bDMARD ou un traitement par apremilast entre 2015 et 2019, ont été inclus. Les patients ayant déjà eu des maladies cardiovasculaires ont été exclus.

Le critère de jugement principal était la survenue de MACE (qu'il s'agisse d'un infarctus aigu du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral ischémique) au cours de la période de suivi (analyse du risque d'événement avec des modèles de Cox et de Fine et Gray pondérés par score de propension).

Au total, 11 395 patients ont été inclus :

- 9 510 patients dans le groupe bDMARD dont :
 - 7 289 patients (76,6 %) traités par un anti-TNF ;
 - 1163 patients (12,2 %) traités par un anti-IL-17 ;
 - 1 058 patients (11,1 %) traités par un anti-IL12/23)
- 1 885 patients dans le groupe apremilast.

Parmi les 11 395 patients, des MACEs sont survenus chez 51 patients (0,4 %) :

- 30 patients nouvellement traités par un anti-TNF (0,4 % des patient traités par anti-TNF) ;
- 8 patients nouvellement traités par un anti-IL-17 (0,7 % des patient traités par anti-IL-17) ;
- 5 patients nouvellement traités par un anti-IL-12/23 (0,5 % des patient traités par anti-IL-12/23) ;
- 8 patients nouvellement traités par apremilast (0,4 % des patient traités par apremilast).

L'analyse statistique a montré que le risque de MACE était significativement plus élevé avec les inhibiteurs de l'IL-12/23 (HR pondéré de 2,0 avec un intervalle de confiance à 95 % de [1,3, 3,0]) et de l'IL-17 (HR pondéré de 1,9 avec un intervalle de confiance à 95 % de [1,2, 3,0]) qu'avec les inhibiteurs du TNF, sans augmentation significative du risque avec l'aprémilast (HR pondéré de 1,3 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,8, 2,2]). Des résultats similaires ont été observés avec le modèle de Fine et Gray.

3.4 Modification du parcours de soins

COSENTYX (sécukinumab) s'administre sous forme d'injection sous-cutanée tous les mois. Il s'agit du même mode d'administration et de la même fréquence d'administration en période d'entretien que les autres anti-interleukines disponibles dans cette indication.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CAIN457FDE04 AgAIN	Etude de Phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle avec contrôle actif par ustekinumab de l'efficacité du traitement par sécukinumab en sous-cutané à 28 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique en échec à un traitement par anti-TNF.	Fin collecte des données pour analyse critère principal : Décembre 2023

L'étude en vie réelle SERENA, longitudinale, observationnelle, conduite dans 438 centres européens dont 18 centres français chez des patients ayant reçu, avant inclusion dans l'étude, au moins 16 semaines de traitement par sécukinumab dans le cadre d'une prise en charge de psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique ou de spondylarthrite ankylosante est encore en cours (rapport d'étude attendu pour juillet 2024).

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le psoriasis en plaques, la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante ou la spondyloarthrite axiale non radiographique), l'hidradénite suppurée de l'adulte, l'arthrite juvénile idiopathique, la néphropathie lupique, l'artérite à cellules géantes, la pseudopolyarthrite Rhizomélisque, la tendinopathie de la coiffe des rotateurs et dans la spondyloarthrite axiale non radiographique.

4. Discussion

Dans les précédents avis de la Commission concernant la spécialité COSENTYX (sécukinumab) dans le rhumatisme psoriasique :

- L'étude FUTURE 2, de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique et réalisée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux glucocorticoïdes, et/ou csDMARD / anti-TNF (la proportion de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF a été de 63 à 67%), a démontré la supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM de 150 et 300 mg avec dose de charge par rapport au placebo sur la proportion de patients obtenant une ACR20 à la semaine 24 (critère de jugement principal) et sur de nombreux critères secondaires

incluant des critères évaluant notamment le psoriasis (réponse PASI 75 et 90) et la qualité de vie analysés selon une approche séquentielle hiérarchique. Néanmoins, la quantité d'effet clinique a été difficile à apprécier en raison de l'inclusion de patients ne correspondant pas aux critères de mise sous traitement biologique (plus 30% de patients naïfs de traitement de fond conventionnel) et l'efficacité en termes de ralentissement de la destruction articulaire aux schémas posologiques validés par l'AMM n'a pas été démontrée.

- L'étude FUTURE 5, de phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique et réalisée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif et qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS et/ou csDMARD / anti-TNF (la proportion de patients qui n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF a été de 70,4 %), a démontré la supériorité du sécukinumab aux posologies validées par l'AMM de 150 et 300 mg avec dose de charge par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement évalués dont la progression radiographique à la semaine 24 à l'aide du score du critère modifié de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS) attestant de l'effet structural. Il convient de signaler la proportion de patients naïfs de traitement de fond non biologique (DMARD conventionnels) n'était pas disponible.
- L'étude EXCEED, de phase IIIb, comparative versus adalimumab (anti-TNF), randomisée en double aveugle, multicentrique et réalisée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, qui ont eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux AINS, naïfs de traitements biologiques et avec une réponse inadéquate à un précédent traitement de fond conventionnel (en 2^{ème} ligne de traitement de fond), n'a pas démontré la supériorité de sécukinumab en monothérapie par rapport à l'adalimumab en termes de réponse ACR20 (critère de jugement principal). La tolérance semblait similaire à celle de l'adalimumab et en ligne avec le profil de tolérance connu du sécukinumab.

Dans ce dossier de réévaluation :

- Les résultats à 5 ans et 2 ans des études FUTURE 2 et 5 suggèrent un maintien de l'efficacité sur les critères cliniques rhumatologiques, dermatologiques, radiographiques et de qualité de vie.
- L'étude MAXIMISE, de phase IIIb, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique (7 centres en France ayant inclus 10 patients) et réalisée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif avec une atteinte du squelette axial, qui ont eu une réponse inadéquate aux AINS et naïfs de traitements biologiques (en 1^{ère} ligne et plus de traitement de fond), a démontré la supériorité du sécukinumab 150 mg et 300 mg par rapport au placebo sur un critère de jugement mesurant l'atteinte axiale de la maladie à 12 semaines : la proportion de patients répondeurs ASAS20 a été statistiquement supérieure dans les groupes sécukinumab 150 mg (62,9%) et 300 mg (66,3%) par rapport au groupe placebo (31,2%), soit un OR = 3,83 [IC95% = 2,41 ; 6,10], $p < 0,0001$ pour sécukinumab 300 mg et un OR = 4,37 [IC95% = 2,72 ; 7,01], $p < 0,0001$ pour sécukinumab 150 mg.

Cependant, la Commission regrette :

- dans l'étude MAXIMISE :
 - l'absence de méthode de contrôle du risque alpha dans l'analyse des autres critères de jugement secondaires (sans hiérarchisation) mesurant l'activité de la maladie (ASAS40, BASDAI50, SPARCC, ACR20), la douleur du rachis (mesurée sur une échelle VAS), la fatigue et la qualité de vie (FACIT-F, ASAS health index, HAQ-DI), qui sont donc considérés comme exploratoires.
 - l'utilisation de l'ASAS20 comme critère de réponse clinique, représentant un objectif modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs à l'inclusion).

- l'absence de données comparatives robustes versus des comparateurs cliniquement pertinents (anti-TNF et anti-IL), alors qu'une comparaison directe était réalisable.
- l'absence de données chez des patients en échec ou intolérant à au moins un anti-TNF, ne permettant pas d'apprécier spécifiquement l'efficacité de ce traitement en 3^{ème} ligne

En termes de tolérance le profil est semblable à celui déjà connu et retrouvé dans les autres indications du sécukinumab. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Il est marqué par des infections respiratoires des voies supérieures, de la diarrhée et un risque important identifié d'hypersensibilité. Il persiste un risque important potentiel cardio-vasculaire et tumoral commun à cette classe thérapeutique de médicaments.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, de l'absence de démonstration d'efficacité aux comparateurs disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de COSENTYX (sécukinumab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie dans le traitement du rhumatisme psoriasique, chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate, en comparaison aux alternatives médicamenteuses.

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

Compte tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF ;
- du recul plus important avec ces médicaments (AMM de l'étanercept datant de 2003) ;

la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

La place de COSENTYX (sécukinumab) est à réserver principalement dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus de traitement. A noter que conformément aux recommandations en vigueur, en cas d'atteinte psoriasique handicapante, on peut privilégier une anti-interleukine par rapport à un anti-TNF.

En l'absence de comparaison robuste de COSENTYX (sécukinumab) aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (autres anti-IL, anti-JAK) sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.
- ➔ La spécialité COSENTYX (sécukinumab) est un traitement de fond à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen faute de démonstration par rapport aux anti-TNF, de données comparatives robustes versus les autres médicaments biologiques disponibles et de données spécifiques chez des patients en échec ou intolérant à au moins un anti-TNF.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne et plus au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), c'est-à-dire après réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARD dont au moins un anti-TNF.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence du rhumatisme psoriasique ;
- du besoin médical partiellement couvert du fait des échecs, intolérances aux médicaments disponibles et des phénomènes d'échappement,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux médicaments disponibles mais 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 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 150 mg et 300 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue et stylo préremplis reste modéré dans cette indication de l'AMM.

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

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence :

- de donnée comparative robuste versus les autres médicaments biologiques disponibles,
- et de donnée spécifique chez des patients en échec ou intolérant à au moins un anti-TNF,

la Commission considère que COSENTYX 150 mg et 300 mg (sécukinumab), solution injectable en seringue et stylo préremplis n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.

5.5 Population cible

La population cible de COSENTYX (sécukinumab) est représentée par les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARD).

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes. Selon l'enquête épidémiologique (Epirhum)³⁰ réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le pourcentage de prévalence du RP dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC95% = [0,08 ; 0,35].

En appliquant cette prévalence à la population française de plus de 18 ans au 1er janvier 2023 estimée à 53 684 693 selon l'INSEE³¹, la population atteinte de RP en France peut être estimée à environ 102 000 patients.

Etant donné l'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives nécessitant un traitement de fond par DMARD, ainsi que sur le taux de répondeurs à ce traitement, des hypothèses ont été formulées sur la base d'avis d'experts :

- 50 à 60% des patients atteints de RP ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation d'un traitement par DMARD,
- 15 à 20% des patients présenteraient une réponse inadéquate au MTX.

Sur la base de ces éléments, il est possible d'estimer qu'entre 7 650 et 12 240 patients atteints de RP actif auraient une réponse inadéquate au traitement de fond conventionnels et pourraient tirer un bénéfice d'une thérapie ciblée.

A noter que la proportion de patients ayant une intolérance ou une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF n'est pas connue, ainsi il est impossible d'estimer la population cible exacte des anti-JAK dans le rhumatisme psoriasique.

La population cible est estimée au maximum à 12 250 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études de l'étude AgAIN (CAIN457FDE04) comparative versus ustekinumab dont les résultats finaux sont attendus pour fin 2024. Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

La CT souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée clinique robuste permettant de préciser la place de COSENTYX (sécukinumab) place dans la stratégie thérapeutique.

³⁰ Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005.

³¹ Population par âge en 2023 - France - TABLEAU DE BORD DE L'ÉCONOMIE FRANÇAISE. Disponible sur : https://www.insee.fr/fr/outil-interac-tif/5367857/details/20_DEM/21_POP/21C_Figure3.

5.7 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 le maintien du statut de médicament d'exception dans cette indication pour ce traitement.