

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
22 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 06 avril 2016*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 20 avril 2016 a fait l'objet d'une modification dans le cadre de l'harmonisation de ses recommandations relatives à la primo-injection des médicaments biologiques<sup>1</sup>.*

**sécukinumab****COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie**

B/1 (CIP : 34009 300 106 0 0)

**COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo prérempli**

B/1 (CIP : 34009 300 106 2 4)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

L04AC10	L02BG04 (immunosuppresseur inhibiteur d'interleukine)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée*	<b>« Spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. »</b>

<sup>1</sup> Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Contrairement au médicament chimique, il n'est pas obtenu par la chimie de synthèse.

\*L'autre indication concernée « rhumatisme psoriasique » fait l'objet d'un avis séparé.

SMR	Important dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,</li> <li>- du bénéfice clinique démontré versus placebo dans l'étude MEASURE 2 en termes de taux de répondeurs ASAS 20 (critère principal), de répondeurs ASAS 40, ASAS 5/6 et de qualité de vie (critères secondaires) à la fois chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez ceux en échec de ces traitements mais</li> <li>- du niveau de preuve non optimal des résultats issus des analyses en sous-groupes (faible effectif, pas d'ajustement statistique),</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère que les spécialités COSENTYX n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante par rapport aux anti-TNF.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission de la transparence considère que la place du sécukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en <u>deuxième intention, après échec des anti-TNF</u>, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de comparaison directe du sécukinumab aux anti-TNF, permettant de préciser sa place par rapport à ces derniers en première ligne (patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF) ;</li> <li>- du bénéfice clinique démontré versus placebo en deuxième ligne (patients en échec d'un anti-TNF) avec toutefois un niveau de preuve non optimal,</li> <li>- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients.</li> </ul>
Population cible	Au maximum 15 000 patients

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/01/2015 (AMM initiale, procédure centralisée) 19/11/2015 (Extension d'indication dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, rhumatologie ou en médecine interne Ces spécialités font l'objet d'un plan de gestion des risques
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteur des interleukines L04AC10 sécukinumab

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de COSENTYX 150 mg, solution injectable en seringue préremplie et solution injectable en stylo prérempli **en boîte de 1**.

COSENTYX 150 mg solution injectable en **boîte de 2** seringues préremplies et stylos préremplis a déjà été évalué par la Commission (avis du 16/09/2015). La seule indication de l'AMM était alors le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Depuis, le sécukinumab a obtenu deux nouvelles indications :

- le rhumatisme psoriasique qui fait l'objet d'un avis séparé;
- la spondylarthrite ankylosante (SA), objet du présent avis.

Eu égard aux posologies retenues dans le RCP, le laboratoire ne sollicite pas :

- l'inscription des conditionnements en **boîte de 1** dans le psoriasis (car la posologie recommandée est de 300 mg),
- l'inscription des conditionnements en **boîte de 2** dans la spondylarthrite (car la posologie recommandée est de 150 mg).

A noter qu'à la date de rédaction de ce document, aucune décision de prise en charge de COSENTYX dans le psoriasis n'a été publiée au Journal Officiel.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### **Spondylarthrite ankylosante (SA)**

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

Remarque :

L'indication de COSENTYX dans la SA est identique à celle des anti-TNF. A noter toutefois qu'en plus de cette indication dans la SA, tous les anti-TNF sauf l'infliximab disposent aussi d'une AMM dans la spondylarthrite axiale non radiographique.

Le traitement conventionnel fait référence aux AINS qui sont les traitements de première ligne de la SA (cf. libellé de CIMZIA qui le précise plus clairement) conformément aux recommandations en vigueur. Celles de la société française de rhumatologie (SFR) de 2014 proposent de réserver les anti-TNF aux patients atteints de SA ayant une maladie active malgré l'utilisation des AINS et précisent qu'il n'y a pas d'indication actuelle à un traitement de fond conventionnel (sulfasalazine - SSZ, méthotrexate - MTX ou léflunomide) pour les manifestations axiales.

#### « Psoriasis en plaques<sup>2</sup>

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

#### Rhumatisme psoriasique<sup>3</sup>

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 (DMARD) antérieurs a été inadéquate.

## 04 POSOLOGIE

---

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

#### Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est de 150 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis tous les mois à partir de la 4<sup>ième</sup> semaine en traitement d'entretien.

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

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une maladie inflammatoire chronique qui appartient au groupe des spondyloarthrites axiales. L'objectif de la prise en charge est de réduire la douleur et la raideur rachidienne, de ce fait, de préserver ou d'améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie, d'atteindre la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité de la maladie. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre de traitement symptomatique lors des poussées. 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. Des traitements adjuvants comme les antalgiques (ex. infiltrations de corticoïdes) peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

L'efficacité des traitements de fond (ex : SSZ, MTX) dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

---

<sup>2</sup> L'inscription des boîtes de 1 n'est pas sollicitée dans cette indication eu égard à la posologie, cf. contexte

<sup>3</sup> Évaluée dans un avis distinct

En cas d'échec, de réponse insuffisante<sup>4</sup>, d'intolérance ou de contre-indication des AINS, on dispose dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante de cinq anti-TNF : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab et certolizumab pegol<sup>5</sup>. On ne dispose pas à l'heure actuelle, d'éléments permettant de hiérarchiser ces différents anti-TNF compte tenu de l'absence de données de comparaison directe.

En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second anti-TNF est une alternative jugée bénéfique par les recommandations de la Société Française de Rhumatologie - SFR<sup>6</sup>. Cette proposition de rotation s'appuie sur : « des données observationnelles issues de cohortes et de registres qui montrent que le taux de maintien d'un second anti-TNF est proche, mais inférieur à celui de l'utilisation en première ligne ; par contre, le taux de maintien d'un troisième anti-TNF est moins bon ».

En cas d'échec des AINS et des anti-TNF, il n'y a actuellement pas d'alternative.

Il existe donc dans la SA un besoin de nouveau médicament ayant un mécanisme d'action différent de celui des anti-TNF sous réserve d'une efficacité et d'une tolérance satisfaisante. Ce besoin résulte des possibles phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF actuellement disponibles.

Le sécukinumab, appartenant à une nouvelle classe thérapeutique (inhibiteurs de l'interleukine 17-A), pourrait représenter une nouvelle alternative thérapeutique.

---

<sup>4</sup> Selon les recommandations de la SFR, la réponse insuffisante aux AINS peut être définie comme une persistance de la symptomatologie malgré l'utilisation d'AINS à doses maximales, ou une activité persistante de la maladie (BASDAI  $\geq$  4/10 ou ASDAS  $\geq$  2,1).

<sup>5</sup> A noter que l'adalimumab, l'étanercept, le certolizumab et le golimumab dispose aussi d'une AMM dans la spondyloarthrite axiale non radiographique.

<sup>6</sup> Wendling D et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis pertinent de la CT	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Anti-TNF</b>				
ENBREL (étanercept) <i>Pfizer</i>	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au <b>traitement conventionnel</b>	25/02/2004	Important	ASMR importante (de <b>niveau II</b> ) par rapport à la prise en charge conventionnelle (AINS et essais de traitements d'action lente) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante sévère et active, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
BENEPALI (étanercept) <i>Biogen</i>	idem ENBREL	02/03/2016	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, ENBREL ( <b>ASMR V</b> ).
CIMZIA (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma</i>	Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant : la spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance <b>aux anti-inflammatoires non stéroïdiens</b> (AINS)	09/07/2014	Important	<b>ASMR V par rapport à HUMIRA</b> (adalimumab) dans la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite axiale (incluant la spondylarthrite ankylosante active sévère et la spondyloarthrite axiale active sévère non étayée par examens radiographiques mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP) active sévère en échec des AINS (réponse insuffisante ou intolérance).
REMICADE (Infliximab) <i>MSD</i>	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un <b>traitement conventionnel</b>	01/09/2004	Important	Partage l'ASMR d'ENBREL ( <b>niveau II</b> ) chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante, en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.
INFLECTRA (infliximab) <i>Hospira France</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament biologique de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> ).
REMSIMA (infliximab) <i>Celtrion</i>	idem REMICADE	21/01/2015	Important	En tant que <b>médicament biosimilaire</b> , INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport de référence, REMICADE ( <b>ASMR V</b> ).
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i>	Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au <b>traitement conventionnel</b>	18/10/2006	Important	Partage l' <b>ASMR II</b> des autres anti-TNF (étanercept et infliximab) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

<p>SIMPONI (golimumab)</p> <p><i>MSD</i></p>	<p>Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un <b>traitement conventionnel</b></p>	<p>01/02/2012</p>	<p>Important</p>	<p><b>ASMR V</b> par rapport aux autres anti-TNF dans la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite ankylosante</p>
--	---	-------------------	------------------	---

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les informations transmises par le laboratoire, les spécialités COSENTYX sont prises en charge dans leurs indications rhumatologiques dans les pays indiqués dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1. Statut de prise en charge du sécukinumab en Europe dans la SA.**

Pays	Prise en charge	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
<b>Royaume-Uni</b>	Oui (Evaluation du NICE en cours, recommandations attendues pour novembre 2016)	-
<b>Allemagne</b>	Oui (Evaluation IQWIG en cours attend pour fin mars 2016)	AMM
<b>Pays-Bas</b>	Oui (février 2016)	AMM
<b>Estonie</b>	Oui (janvier 2016)	Prise en charge hospitalière uniquement
<b>Irlande</b>	Oui (février 2016)	AMM
<b>Grèce</b>	Oui (février 2016)	<b>Chez les patients après échec d'un traitement par anti TNF</b>
<b>Italie</b>	Evaluation en cours	-
<b>Espagne</b>	Evaluation en cours	-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni 2 études cliniques de phase III (MEASURE 1 et MEASURE 2), publiées en décembre 2015<sup>7</sup>, de méthodologie similaire, randomisées en double aveugle versus placebo, ayant inclus au total 590 patients.

Seule l'étude MEASURE 2 a évalué une présentation (solution injectable en seringue préremplie) et le schéma posologique de COSENTYX (induction et entretien avec 150 mg en sous-cutané) retenu par l'AMM et pour lequel l'inscription est sollicitée dans la SA.

Aucune étude versus comparateur actif n'a été versée au dossier. Or, au moment de la réalisation de ces études, quatre<sup>8</sup> anti-TNF étaient indiqués dans la SA dont l'infliximab qui a une AMM depuis mai 2003. L'absence de comparaison n'est donc pas acceptable en particulier chez les patients naïfs d'anti-TNF.

### 08.1 Efficacité

Tableau 2. Présentation de la méthodologie des deux études versus placebo

	Etude MEASURE 1	Etude MEASURE 2
Date de début de l'étude et de gel de la base	octobre 2011 à décembre 2014 (3 centres en France)	octobre 2012 à août 2014 (aucun centre en France)
Méthode	Phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle vs placebo d'une durée de 2 ans pour MEASURE 1 et de 5 ans pour MEASURE 2	
Objectif principal	Démontrer la supériorité du sécukinumab par rapport au placebo sur le critère ASAS 20 <sup>9</sup> à S16	
Effectif	371	219
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Age ≥ de 18 ans,</li><li>▪ SA active modérée à sévère avec des antécédents documentés de signes radiologiques (radiographie) répondant aux critères New-York modifiés de la SA, et avec un score BASDAI<sup>10</sup> ≥ 4 et une douleur du rachis ≥ 4 cm sur une échelle visuelle analogique (EVA),</li></ul> Concernant les traitements antérieurs : les patients devaient avoir reçu un traitement par AINS à la dose maximale recommandée pendant au moins 3 mois avant la randomisation et avoir eu une réponse inadéquate/un échec ou une intolérance ou une contre-indication à ces traitements, les patients pouvaient avoir été traités par : <ul style="list-style-type: none"><li>○ corticoïdes à une dose stable ≤10 mg/j de prednisone ou équivalent depuis au moins 2 semaines avant la randomisation,</li><li>○ méthotrexate (7 à 25 mg/semaine) ou sulfasalazine (≤3 g/j) à dose stable depuis au moins 4 semaines et instaurés depuis au moins 3 mois avant la randomisation,</li><li>○ traitements de fond (DMARD) non biologique autre que le méthotrexate ou la</li></ul>	

<sup>7</sup> Baeten et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. N Engl J Med 2015;373:2534-48

<sup>8</sup> Le certolizumab n'avait pas encore obtenu l'AMM

<sup>9</sup> ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society

<sup>10</sup> BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) évalue l'activité de la maladie en se basant sur la réponse du patient à 6 questions portant sur la fatigue, les douleurs articulaires de la colonne vertébrale et périphériques, la sensibilité de points localisés, et les raideurs matinales (durée et degré). Chaque réponse peut aller de 0 (absent) à 10(extrême) sur une échelle numérique de 0-10. Le score total est la moyenne des 5 valeurs suivantes : les 4 premières questions du BASDAI et la valeur moyenne des questions 5 et 6. Il varie entre 0 et 10 et la différence minimale cliniquement pertinente est de 1 unité.

	<p>sulfasalazine mais devaient avoir arrêté leur traitement 4 semaines avant la randomisation (8 semaines pour le leflunomide sauf en cas de sevrage par la cholestyramine),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>anti-TNF (pas plus d'un médicament de cette classe). ils</b> devaient avoir répondu de façon inadéquate à ce traitement administré à la dose recommandée pendant au moins 3 mois OU une intolérance après au moins 1 administration. Une période de sevrage adéquate était requise et variait selon l'anti-TNF.</li> </ul>
<b>Schéma thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sécukinumab 10 mg/kg par voie IV (3 injections aux semaines 0, 2 et 4) puis en SC toutes les 4 semaines à partir de S8 à <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 75 mg (n=124)</li> <li>○ 150 mg (n=125)</li> </ul> </li> <li>▪ placebo (n=122)</li> </ul> <p>A S16, les patients sous placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ayant obtenu une réponse ASAS 20 continuaient de recevoir le placebo administré toutes les 4 semaines jusqu'à S24 puis ont été à nouveau randomisés pour recevoir sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude,</li> <li>- n'ayant pas obtenu de réponse ASAS 20 ont été à nouveau randomisés pour recevoir sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude.</li> </ul> <p>Les patients ayant terminé les 2 ans de l'étude pouvaient être suivis dans la phase d'extension.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sécukinumab SC et placebo aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 puis toutes les 4 semaines à <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 75 mg (n=73)</li> <li>○ 150 mg (n=72)</li> </ul> </li> <li>▪ placebo (n=74)</li> </ul> <p>A S16, tous les patients du groupe placebo ont été à nouveau randomisés pour recevoir sécukinumab 75 mg ou 150 mg toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Le double aveugle a été levé à partir de la semaine 52.</p> <p>La phase de suivi ouverte prévue de 244 semaines.</p>
<b>Traitements concomitants</b>	Les patients traités à l'inclusion par des AINS (dose stable), du MTX (dose stable et comprise entre 7 et 25 mg/semaine), de la SSZ (dose stable et $\leq 3$ g/j) et des glucocorticoïdes (dose stable et $< 10$ mg/j de prednisone ou équivalent) ont été autorisés à les poursuivre au cours de l'étude.
<b>Randomisation stratification</b>	La randomisation des patients a été stratifiée selon leur statut naïf ou déjà traité par anti-TNF. Le protocole prévoyait qu'au moins 70% des patients de l'étude MEASURE 1 et 60% de l'étude MEASURE 2 soient naïfs d'anti-TNF.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaires dans les 2 études a été effectué sur la base d'un taux attendu de patients répondeurs de 20% dans le groupe placebo et de 60% avec le sécukinumab. Un échantillon de 39 patients par groupe a été jugé nécessaire pour démontrer une différence entre les groupes avec une puissance de 90%.</p> <p>Le nombre de patients inclus a été augmenté pour selon le laboratoire recueillir des données de tolérance.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Proportion de patients ayant obtenu une réponse ASAS 20 à la semaine 16.</b></p> <p>La réponse ASAS 20 est définie comme une amélioration <math>\geq 20\%</math> et <math>\geq 1</math> unité /10 sur au moins 3 des 4 domaines principaux des critères ASAS ainsi qu'une absence de dégradation <math>\geq 20\%</math> et <math>\geq 1</math> unité /10 sur le domaine restant.</p> <p>Les domaines principaux concernés par les critères ASAS sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'activité de la maladie évaluée par le patient (sur une échelle visuelle analogique [EVA] de 0 à 10),</li> <li>- la lombalgie évaluée par le patient. Celle-ci est représentée soit par le score de douleur totale, soit par le score de douleur nocturne (tous deux sur une EVA de 0 à 10),</li> <li>- l'état fonctionnel du patient, représenté par la moyenne des scores des 10 questions du questionnaire BASFI concernant la capacité à effectuer des tâches spécifiques (sur une EVA de 0 à 10),</li> <li>- 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 (sur une EVA de 0 à 10).</li> </ul>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse ASAS 40 à la semaine 16.</li> <li>- modification du taux de protéine C réactive hautement sensible (hsCRP) à la semaine 16,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- réponse ASAS 5/6 à la semaine 16.</li> <li>- amélioration de l'activité de la maladie et/ou de la qualité de vie à 16 semaines mesurée par les questionnaires BASDAI, SF36-PCS<sup>11</sup> et ASQoL<sup>12</sup>,</li> <li>- ASAS rémission partielle<sup>13</sup> à la semaine 16.</li> </ul>
<b>Population d'analyse</b>	La population d'analyse des critères d'évaluation de l'efficacité a été composée par l'ensemble des patients ayant été assigné dans un groupe de traitement (Full analysis set)
<b>Ajustements statistiques</b>	<p>Ajustement pour le contrôle du risque alpha : étant donné que plusieurs doses de sécukinumab ont été comparées au placebo dans l'objectif principal des études, un ajustement a été effectué en fixant l'erreur bilatérale de type I à 2,5% pour chaque comparaison (p &lt;0,025).</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés selon une approche séquentielle hiérarchique prédéfinie.</p> <p>Les p des analyses en sous-groupes n'ont pas été ajustés pour prendre en compte la multiplicité des analyses.</p>

### **Résultats de l'étude MEASURE 1 :**

Dans cette étude, le schéma posologique du sécukinumab évalué comprenant une dose charge par voie IV et la posologie de 75 mg différent de ceux retenus par l'AMM. Pour rappel, le schéma posologique validé par l'AMM pour le sécukinumab dans la SA se compose de 4 doses initiales d'induction par injection sous-cutanée de 150 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis un traitement d'entretien par une injection SC de 150 mg tous les mois à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine.

De plus, dans cette étude, le sécukinumab se présentait sous forme de poudre pour solution injectable en flacon or l'inscription n'est pas sollicitée pour cette présentation mais pour la seringue préremplie et le stylo prérempli.

#### **Effectifs**

Au total, 371 patients ont été randomisés : 124 patients dans le groupe sécukinumab 75 mg, 125 dans le groupe sécukinumab 150 mg et 122 dans le groupe placebo. Parmi les patients du groupe placebo, 112 ont été à nouveau randomisés :

- 77 n'ont pas été répondeurs ASAS 20 ont été randomisés à la semaine 16 pour recevoir un traitement de secours (39 par sécukinumab 75 mg et 38 par sécukinumab 150 mg),
- 35 ont été répondeurs ASAS 20 à S16 et ont continué de recevoir le placebo jusqu'à la semaine 24 puis ont été à nouveau randomisés pour recevoir le sécukinumab 75 mg (17) et le 150 mg (18).

#### **Arrêts de traitement :**

A la semaine 52, la fréquence des arrêts de traitement a été de 10,5% avec sécukinumab 75 mg, 15,2% avec sécukinumab 150 mg et 16,4% avec le placebo, essentiellement pour EI (4,8%, 5,6% et 5,7%, respectivement dans les groupes sécukinumab 75 mg, 150 mg et placebo), une efficacité insuffisante (1,6%, 4,8% et 4,1%).

A la semaine 104, la fréquence des arrêts de traitement a été de 16,9% avec sécukinumab 75 mg, 22,4% avec sécukinumab 150 mg et 26,2% avec le placebo. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été la survenue d'un EI (4,8%, 8,8% et 9%, respectivement dans les groupes sécukinumab 75 mg, 150 mg et placebo), une efficacité insuffisante (2,4%, 6,4% et 4,9%).

#### **Caractéristiques des patients à l'inclusion :**

Les patients étaient majoritairement des hommes (69,3%), âgés en moyenne de 41,8 ans et leur maladie avait été diagnostiquée depuis en moyenne 7,6 ans. Ils avaient une maladie active avec

<sup>11</sup> SF36-PCS : Short Form 36 - Physical Component Summary

<sup>12</sup> ASQoL : Ankylosing Spondylitis Quality of Life

<sup>13</sup> La rémission partielle ASAS est un score  $\leq 2$  unités pour chacune des composantes du score ASAS (activité de la maladie, douleur, inflammation et capacité fonctionnelle).

un score BASDAI moyen de 6,3, un score BASFI<sup>14</sup> moyen de 5,61 et un score BASMI<sup>15</sup> moyen de 4,06. Le taux moyen de hsCRP était de 17,2 mg/l. Le score moyen d'activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA de 0 à 100 était de 63,6.

Concernant les traitements à l'inclusion, 14,8% des patients recevaient du MTX à une dose moyenne de 13,5 mg/semaine, 33,4% recevaient de la SSZ à une dose moyenne de 1,7 g/j, 13,5% des glucocorticoïdes systémiques. Les patients ont été autorisés à continuer ces traitements au cours de l'étude.

Concernant les antécédents de traitement par anti-TNF, 73% des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF et 25,9% des patients avaient reçu un seul anti-TNF. Quatre patients (1 dans le groupe sécukinumab 75 mg et 3 dans le groupe sécukinumab 150 mg) avaient reçu au moins 2 anti-TNF et n'auraient donc pas dû être inclus dans l'étude.

La raison la plus fréquente d'arrêt de l'anti-TNF a été le manque d'efficacité primaire. Les raisons précises de l'arrêt de l'anti-TNF ont été : le manque d'efficacité primaire (56,7% dans les groupes randomisés pour recevoir le sécukinumab et 42,4% dans le groupe placebo), le manque d'efficacité secondaire (28,4% versus 21,2%), intolérance (11,9% versus 21,2%) et une autre raison (14,9% versus 15,2%).

### **Résultats d'efficacité sur le critère principal d'évaluation**

La supériorité du sécukinumab aux posologies de 75 et 150 mg (administré par voie SC toutes les 4 semaines après une induction par voie IV de 10 mg/kg) par rapport au placebo en termes de proportion de patients obtenant une réponse ASAS 20 à la semaine 16 a été démontrée (cf. tableau 3 ci-après).

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole ont suggéré la supériorité du sécukinumab aux posologies évaluées par rapport au placebo quel que soit le statut de prétraitement du patient par anti-TNF. La réponse ASAS 20 a été légèrement plus élevée chez les naïfs que chez les prétraités. Cependant le faible nombre de patients dans le sous-groupe prétraité limite l'interprétation des résultats. Les intervalles de confiance des OR versus placebo sont très larges. Aucun ajustement pour le contrôle du risque alpha n'a été effectué pour les analyses en sous-groupes.

**Tableau 3. Proportion de patients obtenant une réponse ASAS 20 à 16 semaines dans l'étude MEASURE 1<sup>16</sup>.**

MEASURE 1	Sécukinumab 75 mg <sup>17</sup> N=124	Sécukinumab 150 mg <sup>17</sup> N=125	Placebo N=122
<b>Analyse principale</b>			
<b>réponse ASAS 20 à S16 n/N (%)</b>	74/124 (59,7)	76/125 (60,8)	35/122 (28,7)
OR [IC <sub>95</sub> ]	3,76 [2,20 ; 6,42]	3,89 [2,28 ; 6,65]	NA
p ajusté <sup>18</sup>	<0,0001	<0,0001	
<b>Analyses en sous-groupes</b>			
<b>naïfs d'anti-TNF</b>			29/89 (32,6)

<sup>14</sup> BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) évalue le handicap dans la vie quotidienne en se basant sur la réponse du patient à 10 questions sur différentes actions quotidiennes. La réponse du patient à chaque question va de 0 (sans aucune difficulté) à 10 (impossible). Le score total est la moyenne des réponses aux questions et varie de 0 à 10 et la différence minimale cliniquement pertinente est de 1 unité sur une échelle numérique de 0-10.

<sup>15</sup> BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) linéaire évalue la mobilité rachidienne et la fonctionnalité selon cinq critères cliniques : rotation cervicale, distance tragus-mur, flexion latérale du rachis, test de Schober modifié (flexion lombaire), distance intermalléolaire. Il varie de 0-10, plus le score est élevé plus le patient a une limitation de ses mouvements à cause de sa spondylarthrite axiale.

<sup>16</sup> Source rapport d'étude clinique. Imputation des données manquantes comme échec.

<sup>17</sup> Schémas posologiques différents de celui retenu par l'AMM.

<sup>18</sup> Ajusté pour le contrôle du risque alpha

n/N (%) OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	54/90 (60) 3,13 [1,69 ; 5,78] <0,0001	61/92 (66,3) 4,12 [2,21, 7,66] <0,0001	
<b>prétraités par anti-TNF</b> n/N (%) OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	20/34 (58,8) 7,76 [2,43; 24,83] <0,0001	15/33 (45,5) 3,75 [1,21 ; 11,56] =0,02	6/33 (18,2)

### **Résultats d'efficacité sur certains critères secondaires de jugement**

La supériorité du sécukinumab, aux posologies de 75 et 150 mg administré selon un schéma posologique différent de celui recommandé dans la SA selon le RCP, a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères secondaires évalués selon une analyse séquentielle hiérarchique préétablie (cf. tableau 4 ci-après).

**Tableau 4. Résultats sur les critères secondaires de l'étude MEASURE 1.**

	<b>Sécukinumab 75 mg N=124</b>	<b>Sécukinumab 150 mg N=125</b>	<b>Placebo N=122</b>
<b>1. réponse ASAS 40</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p <sup>19</sup>	33,1% 3,35 [1,75 ; 6,41] p=0,0003	41,6% 4,87 [2,56 ; 9,25] p<0,0001	13,1%
<b>2. ratio hsCRP</b> p	0,45 p<0,0001	0,40 p<0,0001	0,97
<b>3. réponse ASAS 5/6</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	45,2% 5,61 [2,96 ; 10,62] p<0,001	48,8% 6,54 [3,46 ; 12,40] p<0,0001	13,1%
<b>4. variation BASDAI</b> différence moyenne vs placebo [IC <sub>95</sub> ] p	-2,34 -1,75 [-2,23 ; -1,27] p<0,0001	-2,32 -1,74 [-2,22 ; -1,26] p<0,0001	-0,59
<b>5. variation SF36-PCS</b> différence moyenne vs placebo [IC <sub>95</sub> ] p	5,64 4,68 [3,05 ; 6,30] p<0,0001	5,57 4,61 [2,99 ; 6,22] p<0,0001	0,96
<b>6. variation ASQoL</b> différence moyenne vs placebo [IC <sub>95</sub> ] p	-3,61 -2,57 [-3,74 ; -1,41] p<0,0001	-3,58 -2,54 [-3,70 ; -1,38] p<0,0001	-1,04
<b>7. rémission partielle ASAS</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	16,1% 5,77 [1,90 ; 17,48] p=0,0020	15,2% 5,30 [1,74 ; 16,14] p=0,0033	3,3%

Les analyses effectuées ont suggéré l'efficacité du sécukinumab à 1 et à 2 ans.

Les résultats sur le critère radiologique ne sont pas décrits car ayant été évalués à titre purement exploratoire.

<sup>19</sup> Contrôle du risque alpha pour toutes les analyses sur les critères secondaires compte tenu de la méthode d'analyse hiérarchique utilisée

## **Résultats de l'étude MEASURE 2 :**

### **Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion :**

Au total, 219 patients ont été randomisés, dont :

- 73 dans le groupe sécukinumab 75 mg,
- 72 dans le groupe sécukinumab 150 mg (schéma posologique recommandé selon l'AMM),
- 74 dans le groupe placebo.

### **Arrêts de traitement :**

A la semaine 16, la fréquence des arrêts de traitement a été de 6,8% avec le sécukinumab 75 mg, 8,3% avec sécukinumab 150 mg et 10,8% avec le placebo. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été la survenue d'un EI (2,7%, 6,9% et 5,4%) et la décision du patient (2,7%, 1,4% et 2,7%).

A la semaine 52, la fréquence des arrêts de traitement a été de 17,8% avec le sécukinumab 75 mg, 15,3% avec sécukinumab 150 mg et 8,9% avec le placebo. Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été la survenue d'un EI (4,1%, 8,3% et 5,4%) et un manque d'efficacité (5,5%, 4,2% et 8,1%).

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

Les patients étaient majoritairement des hommes (69,9%), âgés en moyenne de 43,3 ans et leur spondylarthrite ankylosante avait été diagnostiquée depuis en moyenne 6,2 ans. Le score BASDAI moyen était de 6,65, le score BASFI moyen de 6,10 et le score BASMI moyen de 3,81. Le taux moyen de hsCRP était de 18,9 mg/l. Le score moyen d'activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA de 0 à 100 était de 67,5.

Concernant les traitements à l'inclusion, 11,9% des patients recevaient du MTX à une dose moyenne de 13,9 mg/semaine, 14,2% de la SSZ à une dose moyenne de 2,2 g/j, et 8,2% un traitement par glucocorticoïdes systémiques. Les patients ont été autorisés à continuer ces traitements au cours de l'étude.

Concernant les antécédents de traitements par anti-TNF, 61,2% des patients n'avaient jamais reçu de traitement anti-TNF et 38,4% des patients avaient reçu un seul anti-TNF. Un patient du groupe sécukinumab 150 mg avait reçu au moins 2 anti-TNF et n'aurait pas dû être inclus dans l'étude.

La raison la plus fréquente d'arrêt de l'anti-TNF a été le manque d'efficacité primaire. Les raisons précises de l'arrêt de l'anti-TNF ont été le manque d'efficacité primaire (55,4% dans les groupes randomisés pour recevoir le sécukinumab et 62,1% dans le groupe placebo), le manque d'efficacité secondaire (21,4% versus 17,2%), intolérance (17,9% versus 13,8%), autre raison (16,1% versus 16,2%).

### **Résultats d'efficacité sur le critère principal d'évaluation**

La supériorité du sécukinumab 150 mg avec le schéma posologique validé par l'AMM (4 injections SC en induction à 1 semaine d'intervalle suivies à la 4<sup>ème</sup> semaine d'une injection par mois en traitement d'entretien) par rapport au placebo en termes de proportion de patients obtenant une réponse ASAS 20 à la semaine 16 a été démontrée dans la population totale de l'étude, bénéfique absolu de 32,7%.

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole ont suggéré sa supériorité au placebo quel que soit le statut de prétraitement du patient par anti-TNF, bénéfique absolu de 37,1% chez les naïfs et de 25,9% chez les prétraités (cf. tableau 5 ci-après).

Comme dans l'étude MEASURE 1, la réponse ASAS 20 a été légèrement plus élevée chez les naïfs que chez les prétraités. Cependant le faible nombre de patients dans le sous-groupe prétraité (28) limite l'interprétation des résultats dans ce sous-groupe. Les intervalles de confiance des OR versus placebo sont très larges. Aucun ajustement pour le contrôle du risque alpha n'a été effectué pour les analyses en sous-groupes.

La supériorité de la posologie de 75 mg (posologie non retenue par l'AMM) par rapport au placebo n'a pas été démontrée dans cette étude.

**Tableau 5. Proportion de patients obtenant une réponse ASAS 20 à 16 semaines dans l'étude MEASURE 2**

MEASURE 2	Sécukinumab 75 mg N=73	Sécukinumab 150 mg (posologie AMM) N=72	Placebo N=74
<b>Analyse principale</b>			
<b>réponse ASAS 20 à S16</b> n/N (%) OR [IC <sub>95</sub> ] p ajusté <sup>18</sup>	30/73 (41,1) 1,82 [0,90 ; 3,67] NS	<b>44/72 (61,1)</b> <b>4,38 [2,14 ; 8,96]</b> <b>0,0001</b>	21/74 (28,4) NA
<b>Analyses en sous-groupes</b>			
<b>naïfs d'anti TNF</b> n/N (%) OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	23/45 (51,1) 2,29 [0,97 ; 5,42] NS	30/44 (68,2) 4,72 [1,93, 11,56] <0,0001	14/45 (31,1)
<b>prétraités par anti-TNF</b> n/N (%) OR [IC <sub>95</sub> ] p non ajusté	7/28 (25) 1,31 [0,37; 4,60] NS	14/28 (50) 4,37 [1,30 ; 14,68] =0,017	7/29 (24,1)

Critères de jugement secondaires de jugement

Ces résultats ont été en faveur de la supériorité du sécukinumab 150 mg par rapport au placebo sauf sur le critère ASAS rémission partielle pour lequel le résultat est non significatif versus placebo (cf. tableau 6).

**Tableau 6. Résultats sur les critères secondaires de l'étude MEASURE 2.**

MEASURE 2	Sécukinumab 75 mg N=73	Sécukinumab 150 mg (posologie AMM) N=72	Placebo N=74
<b>1. réponse ASAS 40 à S16</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p <sup>19</sup>	26% 2,99 [1,19 ; 7,48] p=NS	<b>36,1%</b> <b>5,07 [2,06 ; 12,44]</b> <b>p =0,0008</b>	10,8%
<b>2. ratio hsCRP</b> p	NA <sup>20</sup>	<b>0,55</b> <b>p =0,0008</b>	1,13
<b>3. réponse ASAS 5/6</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	NA	<b>43,1%</b> <b>9,15, [3,47 ; 24,12]</b> <b>p =0,0008</b>	8,1%
<b>4. variation BASDAI à S16, différence moyenne vs placebo [IC<sub>95</sub>]</b> p	NA	<b>-2,19</b> <b>-1,34 [-2,04 ; -0,65]</b> <b>0,0008</b>	-0,85 - -

<sup>20</sup> Compte tenu du résultat non significatif sur le 1<sup>er</sup> critère secondaire évalué, les résultats sur les autres critères secondaires sont considérés comme non significatifs pour le dosage à 75 mg selon l'approche hiérarchique préétablie. Pour rappel, le résultat sur le critère principal est négatif pour cette dose.

<b>5. variation SF36-PCS</b> différence moyenne vs placebo [IC <sub>95</sub> ] p	NA	<b>6,06</b> <b>4,14 [1,96 ; 6,32]</b> <b>0,0008</b>	1,92 - -
<b>6. variation ASQoL</b> différence moyenne vs placebo [IC <sub>95</sub> ] p	NA	<b>-4,00</b> <b>-2,63 [-4,09 ; -1,16]</b> <b>0,001</b>	-1,37 - -
<b>7. rémission partielle ASAS</b> OR [IC <sub>95</sub> ] versus placebo p	NA	<b>13,9%</b> <b>4,28, [1,13 ; 16,21]</b> <b>p=NS</b>	4,1%

Les analyses effectuées ont suggéré l'efficacité du sécukinumab 150 mg à 1 an.

Aucune évaluation de la progression des lésions structurales n'a été effectuée au cours de cette étude.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Tolérance issue des études cliniques

Les données de tolérance du sécukinumab dans le traitement de la SA sont issues des deux études précédemment décrites. Les données à 16 semaines (phase d'évaluation de l'efficacité versus placebo) et les données de suivi disponibles (exposition moyenne au sécukinumab 150 mg de 113,7 jours dans MEASURE 1 et de 428,33 jours dans MEASURE 2) sont présentées ci-après. Au cours des 16 premières semaines, la majorité des patients des deux études ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 69,6% avec le sécukinumab 150 mg et 55,7% avec le placebo dans l'étude MEASURE 1, 65,3% avec le sécukinumab 150 mg et 63,5% avec le placebo dans l'étude MEASURE 2.

La proportion de patients ayant rapporté un EI considéré comme lié au traitement a été de 33,6% versus 23% respectivement avec le sécukinumab 150 mg et le placebo dans MEASURE 1 et de 26,4% versus 32,4% dans MEASURE 2.

Les EI considérés comme liés au traitement rapporté chez plus de 3% des patients dans un groupe ont été :

- dans l'étude MEASURE 1, les leucopénies (3,2% avec sécukinumab 150 mg, 0,8% avec le placebo), les nausées (3,2% et 1,6%), les rhinopharyngites (4,8% et 3,3%) et les céphalées (7,2% et 3,3%).

- dans l'étude MEASURE 2, les douleurs au site d'injection (5,6% et 1,4%), la fatigue (0% et 5,4%), les rhinopharyngites (4,2% et 2,7%), les céphalées (4,2% et 5,4%).

L'incidence des EI graves (EIG) a été de 2,4% avec sécukinumab 150 mg et 4,1% avec le placebo dans MEASURE 1 et 5,6% et 4,1% dans MEASURE 2).

La proportion d'arrêt de traitement pour EI a été de 0,8% avec sécukinumab 150 mg et 4,9% avec le placebo dans MEASURE 1 et de 6,9% et 5,4% dans MEASURE 2).

Décès : deux décès ont été rapportés dans MEASURE 1 (un patient du groupe placebo et un patient traité par sécukinumab 75 mg). Un décès a été rapporté dans MEASURE 2 avec sécukinumab 75 mg. Aucun de ces décès n'a été jugé comme lié au traitement.

Au cours de l'intégralité de ces deux études, les données concernant les EI d'intérêt, particulièrement surveillés dans le cadre du PGR de COSENTYX sont décrites ci-après.

### Pour les infections

Dans MEASURE 1, la fréquence des EI infectieux avec le sécukinumab 150 mg a été de 60,8%. Parmi les EIG, ont été rapportés un cas d'amygdalite jugé non lié au sécukinumab 150 mg, 6 patients traités par sécukinumab (dont 3 par 150 mg) ont eu un EIG infectieux dont 1 cas de pyélonéphrite et 1 cas de zona jugés comme étant liés au traitement.

Par ailleurs, 4 patients traités par sécukinumab (2 par 150 mg) ont eu une candidose non considérée comme grave et non jugée liée au traitement.

Un cas de zona disséminé non grave lié au traitement a été rapporté avec le sécukinumab 75 mg. Les infections herpétiques (essentiellement herpès oral et zona) ont été plus fréquentes avec le sécukinumab 150 mg (8,3%) qu'avec le sécukinumab 75 mg (2,2%).

Un cas de tuberculose non grave et jugé non lié au traitement a été rapporté avec le sécukinumab 75 mg.

Dans MEASURE 2, la fréquence des EI infectieux avec le sécukinumab 150 mg a été de 59%. Des EIG infectieux ont été rapportés chez 3 patients traités par sécukinumab (un cas d'érysipèle, de pharyngite et d'infection fébrile). Ce dernier cas a été jugé comme étant lié au traitement. Trois cas de candidose dont un jugé lié au sécukinumab 150 mg ont été rapportés.

Sept patients ont eu une infection herpétique de sévérité légère dont 2 avec le sécukinumab 150 mg.

### Réactions immunitaires et réactions au site d'administration

Dans MEASURE 1 et MEASURE 2 respectivement 30,9% et 23,6% des patients traités par le sécukinumab 150 mg ont rapporté ce type d'EI. La toux a été l'EI le plus fréquemment rapporté.

### Hypersensibilité

Dans MEASURE 1 et MEASURE 2 respectivement 13,3% et 6,6% des patients traités par le sécukinumab 150 mg ont rapporté des hypersensibilités essentiellement des éruptions cutanées, dermatites et urticaires.

### Hépatotoxicité

Dans MEASURE 1 et MEASURE 2 respectivement 8,3% et 2,8% des patients traités par le sécukinumab 150 mg ont rapporté des hépatotoxicités essentiellement des augmentations du taux d'enzymes hépatiques. A noter que dans l'étude MEASURE 1, 6 cas d'hépatotoxicité sévère (hémangiome, stéatose hépatique, lésion hépatocellulaire et hépatite toxique) ont été rapportés mais n'ont pas été jugés liés au traitement. Dans MEASURE 2, un cas d'augmentation du taux d'enzyme hépatique sévère, ayant conduit à l'arrêt du traitement et jugé lié au traitement a été rapporté avec le sécukinumab 75 mg.

### Neutropénies

La fréquence des neutropénies avec le sécukinumab 150 mg a été de 5% dans MEASURE 1 et de 1,9% dans MEASURE 2.

### Tumeurs

Dans MEASURE 1, un patient du groupe placebo a développé un lymphome non jugé lié au traitement, 3 patients recevant sécukinumab (1 dans le groupe 75 mg et 2 dans le groupe 150 mg) ont eu un événement tumoral considéré comme grave et ayant conduit à l'arrêt du traitement : un lymphome à cellule B jugé comme étant lié au sécukinumab 75 mg et un cas respectivement de cancer du sein et de carcinome à cellules transitionnelles de la vessie dans le groupe sécukinumab 150 mg.

Dans MEASURE 2, un mélanome malin considéré comme grave, ayant conduit à l'arrêt du traitement mais non jugé comme étant lié au traitement a été rapporté chez un patient avec le sécukinumab 150 mg.

#### Exacerbations de la maladie de Crohn

Dans MEASURE 1, une exacerbation de la maladie de Crohn a été rapportée pour 5 patients traités par sécukinumab, 3 ont été jugés comme étant liés au traitement, 1 a conduit à l'interruption temporaire du traitement et 2 ont conduit à l'arrêt du traitement.

Dans MEASURE 2, une exacerbation de la maladie de Crohn a été rapportée pour 2 patients dont un traité par sécukinumab 150 et l'autre par 75 mg. Ces deux cas ont été considérés comme graves, seul le cas rapporté avec le 150 mg a été jugé comme étant lié au traitement.

#### Torsade de pointes et allongement de l'intervalle QTc

Dans MEASURE 1, un patient du groupe sécukinumab 150 mg a eu un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, non considéré comme grave et non jugé comme étant lié au traitement. Aucun EI de ce type n'a été rapporté dans MEASURE 2.

#### Evénements indésirables cardiovasculaires majeurs

Dans MEASURE 1, 5 patients ont eu des EI cardiovasculaires majeurs jugés non liés au traitement (2 cas d'infarctus du myocarde avec sécukinumab 75 mg et 2 cas d'infarctus du myocarde et 1 cas d'AVC avec le sécukinumab 150 mg). Dans MEASURE 2, 1 cas d'infarctus du myocarde fatal non jugé lié au traitement a été rapporté chez un patient traité avec le sécukinumab 75 mg.

#### Immunogénicité

Dans MEASURE 1, 2 patients traités par sécukinumab 150 mg ont eu des anticorps anti-sécukinumab au cours du traitement, 5 patients avaient des anticorps à l'instauration dont 3 chez lesquels les anticorps n'ont pas été retrouvés au cours du traitement. Dans MEASURE 2, aucun patient n'a développé d'anticorps anti-sécukinumab au cours du traitement, 4 patients avaient des anticorps à l'instauration mais ils n'ont pas été retrouvés au cours du traitement. La présence initiale ou non d'anticorps n'a pas conduit au développement d'EIG d'hypersensibilité et n'a pas été associée à une perte d'efficacité.

### **8.2.2 Tolérance issue de la pharmacovigilance**

Sur la période du 26 décembre 2014 au 25 juin 2015, un signal émanant du sécukinumab, erreur médicamenteuse et un autre signal émanant du brodalumab (autre anti-IL 17A), idéation et comportement suicidaires, ont été évalués dans le PSUR 1. Les cas identifiés avec le sécukinumab pour ces deux signaux ont été considérés après analyse, comme de simples observations de tolérance et non comme des risques identifiés ou potentiels. Aucun autre signal n'a été enregistré sur la période couverte par ce PSUR.

#### Conclusions sur les données de tolérance :

Les données de tolérance du sécukinumab dans le traitement de la SA sont de nature globalement similaire à celles disponibles dans l'indication psoriasis. Les données de tolérance à long terme restent limitées. Les EI particulièrement surveillés dans le cadre du PGR sont rappelés ci-dessous.

## **08.3 Plan de gestion des risques**

Pour rappel, dans le PGR de COSENTYX, 3 risques sont considérés comme identifiés et 6 autres considérés comme potentiels.

#### Risques identifiés :

- infections et infestations
- neutropénie
- hypersensibilité

#### Risques potentiels :

- tumeurs malignes et non spécifiées
- événements cardiovasculaires majeurs
- immunogénicité
- maladie de Crohn
- réactivation de l'hépatite B
- interaction avec les vaccins vivants.

## **08.4** Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du sécukinumab (COSENTYX) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA) active ont été évaluées dans deux études (MEASURE 1 et 2) versus placebo. Au total, 590 patients en échec à au moins un AINS, naïfs d'anti-TNF ou ayant déjà été traités par un seul anti-TNF ont été inclus dans ces deux études. Les patients ayant déjà été traités par un anti-TNF devaient avoir eu une réponse inadéquate à la posologie approuvée utilisée pendant au moins 3 mois ou une intolérance. Des traitements concomitants à dose stable par AINS, antalgiques, corticoïdes, traitement de fond non biologique (sulfasalazine et/ou méthotrexate ou autre) ont été autorisés sous certaines conditions.

Seule l'étude MEASURE 2 qui a inclus 219 patients, a évalué la solution injectable en seringue préremplie et le schéma posologique de COSENTYX (induction et entretien avec 150 mg en sous-cutané) pour lequel l'inscription est sollicitée dans la SA. Dans cette étude, 219 patients ont été randomisés pour recevoir le sécukinumab 75 mg (posologie non retenue par l'AMM), le sécukinumab 150 mg (seule posologie recommandée, n = 72) ou le placebo. La proportion de patients naïfs d'anti-TNF a été de 61,2%, celle des prétraités de 38,4%. Parmi les patients prétraités, le manque d'efficacité primaire a été la raison la plus fréquente d'arrêt de l'anti-TNF (55,4 à 62,1%). Un seul patient ayant reçu au moins 2 anti-TNF a été inclus à tort dans le groupe sécukinumab 150 mg.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la réponse ASAS 20 à 16 semaines. L'ASAS 40 critère plus cliniquement pertinent a été évalué en tant que critère secondaire. L'efficacité en termes de ralentissement des lésions structurales du sécukinumab 150 mg au schéma posologique recommandé n'a pas été évaluée, ce qui est regrettable. À noter toutefois qu'aucun anti-TNF n'a à ce jour démontré un effet structural dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans l'étude MEASURE 2, la supériorité du sécukinumab 150 mg au schéma posologique validé par rapport au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients obtenant une ASAS 20 à la semaine 16 (critère principal), différence absolue de 32,7%. L'hypothèse d'une différence de quantité d'effet versus placebo attendue de 40% utilisée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a donc pas été atteinte (la réponse sous sécukinumab a été conforme à celle attendue mais celle sous placebo a été plus élevée que celle attendue).

Les analyses en sous-groupes ont suggéré que le sécukinumab 150 mg a été supérieur au placebo aussi bien chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez ceux ayant été prétraités (bénéfice absolu de 37,1% chez les naïfs et 25,9% chez les prétraités). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu du nombre limité de patients prétraités par anti-TNF qui ont reçu le schéma recommandé du sécukinumab au cours de l'étude (28 patients) et en raison de l'absence d'ajustement pour le contrôle du risque alpha pour ces analyses en sous-groupes. Leur niveau de preuve n'est donc pas optimal.

La supériorité du sécukinumab 150 mg a aussi été démontrée sur les critères secondaires à l'exception du critère pertinent évaluant la rémission (l'ASAS rémission partielle).

Aucune étude n'a comparé le sécukinumab à un comparateur actif notamment à anti-TNF ce qui ne permet pas de le situer par rapport à ces médicaments. Le choix du placebo comme comparateur est discutable d'autant qu'à la date de réalisation des études évaluant le sécukinumab, 4 anti-TNF<sup>21</sup> disposaient d'une AMM dans la SA (dont l'infliximab depuis mai 2003) et que la majorité des patients inclus notamment dans l'étude MEASURE 2 étaient naïfs d'anti-TNF (61,2%).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication, les données de tolérance à long terme sont limitées.

## 08.5 Programme d'études dans la SA

Aucune étude n'a été demandée dans le cadre du PGR dans la SA.

Des études et des phases d'extension sont en cours à l'initiative du laboratoire :

- Etudes en cours
  - l'étude MEASURE 2 dont la durée prévue est de 5 ans est en cours
  - Deux études d'efficacité d'une durée de 3 ans chacune sont en cours (MEASURE 3, sécukinumab 150 et 300 mg après une dose de charge IV, ce qui ne correspond pas au schéma validé mais avait été conçue et débutée avant les premiers résultats des études pivotales MEASURE 1 et 2), MEASURE 4, sécukinumab 150 mg avec et sans doses de charge (étude réalisée pour la FDA).
- Etude en phase d'extension

L'extension de l'étude MEASURE 1 est en cours.

- Autres études

De plus, le laboratoire prévoit la mise en place en 2016 d'une étude dans la spondylarthrite axiale non radiographique afin d'obtenir une AMM dans cette indication.

### Remarque :

Aucune étude versus traitement actif ne fait partie du programme d'étude transmis par le laboratoire dans l'indication SA. Cependant, le laboratoire indique qu'une étude versus adalimumab sera mise en place.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante en échec des AINS, la Commission de la transparence considère que les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention compte tenu du recul avec cette classe thérapeutique (notamment AMM depuis 13 ans pour l'infliximab).

Compte tenu de son nouveau mécanisme d'action, anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 17A, le sécukinumab est une nouvelle option thérapeutique dans une maladie où il existe un besoin thérapeutique particulièrement chez les patients en échec des anti-TNF du fait de l'absence d'alternative médicamenteuse pour ces patients.

---

<sup>21</sup> Au moment de la réalisation des études, le certolizumab n'avait pas encore obtenu l'AMM, celle-ci date de 2013

La Commission de la transparence considère que la place du sécukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe du sécukinumab aux anti-TNF, permettant de préciser sa place par rapport à ces derniers en première ligne (patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF) ;
- du bénéfice clinique démontré versus placebo en deuxième ligne (patients en échec d'un anti-TNF) avec toutefois un niveau de preuve non optimal,
- du besoin thérapeutique identifié chez ces patients.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le sécukinumab<sup>22</sup> sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui, dans sa forme sévère avec réponse insuffisante ou intolérance aux AINS, est douloureuse et affecte la mobilité rachidienne et les capacités fonctionnelles.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important. Des données complémentaires sont nécessaires pour connaître l'efficacité et la tolérance à long terme.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques dans le traitement de la spondylarthrite en cas d'échec des AINS : cinq anti-TNF. En cas d'échec des anti-TNF, il n'y a pas d'alternative médicamenteuse.

► Ces spécialités sont des traitements de deuxième intention après échec des anti-TNF.

► Intérêt de santé publique :

Tenant compte du :

- poids faible sur la santé publique, représenté par les patients répondant de façon insuffisante aux AINS et/ou à un anti-TNF en raison des faibles effectifs touchés malgré la gravité de la maladie ;
  - du besoin de santé publique,
  - des données disponibles d'efficacité non comparatives versus traitement actif notamment anti-TNF et des données tolérance actuellement limitées,
- il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de COSENTYX dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

---

<sup>22</sup> cf. RCP rubriques 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COSENTYX est important dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence de comparaison à un anti-TNF alors que cette comparaison était possible,
- du bénéfice clinique démontré versus placebo dans l'étude MEASURE 2 en termes de taux de répondeurs ASAS 20 (critère principal), de répondeurs ASAS 40, ASAS 5/6 et de qualité de vie (critères secondaires) à la fois chez des patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNF que chez ceux en échec de ces traitements mais
- du niveau de preuve non optimal des résultats issus des analyses en sous-groupes (faible effectif, pas d'ajustement statistique),

la Commission de la transparence considère que les spécialités COSENTYX n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante par rapport aux anti-TNF.

## 010.3 Population cible

La population cible de COSENTYX dans cette extension d'indication est représentée selon son libellé d'indication par les patients adultes atteints de « spondylarthrite ankylosante active lorsque la réponse au traitement conventionnel a été inadéquate ».

En l'absence de données épidémiologiques plus récentes, la population cible de COSENTYX comme celle des autres médicaments biologiques est estimée sur la base de l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie en 2001<sup>23</sup>. Dans cette enquête, le taux de prévalence ajusté des spondylarthrites ankylosantes a été estimé à 0,08% (IC 95 % : 0,03 à 0,15) soit en appliquant cette prévalence à la population française adulte entre 15 500 et 78 000 patients.

D'après les données de l'assurance maladie<sup>24</sup>, 86 300 patients affiliés au régime général étaient pris en charge pour une spondylarthrite ankylosante au 31/12/2014 soit extrapolé à la population française près de 98 500 patients.

Selon les experts, environ 15% des patients auraient une réponse inadéquate aux traitements conventionnels et pourrait tirer un bénéfice d'un traitement par traitement de fond biologique soit entre 6 000 et 15 000 patients.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible de COSENTYX dans la spondylarthrite ankylosante. Elle serait au maximum de 15 000 patients.

---

<sup>23</sup> Sarau A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* 2005, Vol. 64, pp. 1431-35.

<sup>24</sup> Prévalence des ALD au 31 décembre 2014. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

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

## ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission réitère sa recommandation de donner à COSENTYX le statut de médicament d'exception.

## ► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude comparative *versus* adalimumab dès qu'ils seront disponibles.