1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie
Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie
Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli
Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de sécukinumab dans 1 ml.

Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 300 mg de sécukinumab dans 2 ml.

Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de sécukinumab dans 1 ml.

Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 300 mg de sécukinumab dans 2 ml.

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

La solution est claire et incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques de l'adulte

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

Psoriasis en plaques de l'enfant

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

Hidradénite suppurée (HS)

Cosentyx est indiqué dans le traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique

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

Spondyloarthrite axiale (SpAax)

Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique)
Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

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

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Psoriasis en plaques de l'adulte
La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, une posologie d'entretien de 300 mg toutes les 2 semaines peut apporter un bénéfice supplémentaire pour les patients ayant un poids de 90 kg ou plus. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Psoriasis en plaques de l'enfant (adolescent et enfant à partir de 6 ans)
La dose recommandée est basée sur le poids corporel (Tableau 1) et administrée en injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 75 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 75 mg. Chaque dose de 150 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 150 mg. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Tableau 1 Dose recommandée pour le psoriasis en plaques de l'enfant

Poids corporel au moment de l'administration	Dose recommandée
<25 kg	75 mg
25 à <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*peut être augmentée à 300 mg)

*Certains patients peuvent tirer un bénéfice supplémentaire d'une dose supérieure.

Les solutions injectables de 150 mg et 300 mg en seringue préremplie et en stylo prérempli ne sont pas indiquées pour une administration aux patients pédiatriques ayant un poids < 50kg. Cosentyx peut être disponible dans d'autres dosages et/ou présentations en fonction des besoins de traitement individuels.

Hidradénite suppurée (HS)
La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie d'entretien peut être augmentée à 300 mg toutes les 2 semaines. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Rhumatisme psoriasique
Pour les patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant, veuillez vous référer aux recommandations du psoriasis en plaques de l'adulte.

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.

Spondyloarthrite axiale (SpAax)
Spondylarthrite ankylosante (SA, Spondyloarthrite axiale radiographique)
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. Chaque dose de 300 mg est administrée en une injection sous-cutanée de 300 mg ou en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)
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.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

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

Tableau 2 Dose recommandée pour l'arthrite juvénile idiopathique

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

Les solutions injectables de 150 mg et 300 mg en seringue préremplie et en stylo prérempli ne sont pas indiquées pour une administration aux patients pédiatriques ayant un poids < 50kg. Cosentyx peut être disponible dans d'autres dosages et/ou présentations en fonction des besoins de traitement individuels.

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

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale / insuffisance hépatique
Cosentyx n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée.

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

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

Mode d'administration

Cosentyx est destiné à être administré par injection sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les zones de peau lésées par le psoriasis ne doivent pas être utilisées comme sites d'injection. La seringue ou le stylo ne doivent pas être agité(e).

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

Sécukinumab est susceptible d'accroître le risque d'infections. Des infections graves ont été observées chez les patients recevant sécukinumab au cours de la commercialisation. L'utilisation de sécukinumab chez les patients ayant une infection chronique ou des antécédents d'infections récidivantes doit être envisagée avec précaution.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'infection grave, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et sécukinumab ne doit pas être administré avant guérison de l'infection.

Lors des études cliniques, des infections ont été observées chez les patients recevant sécukinumab (voir rubrique 4.8). La majorité d'entre elles étaient des infections légères ou modérées des voies respiratoires hautes, telle que la rhinopharyngite, n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement.

En raison du mécanisme d'action de sécukinumab, des infections cutanéo-muqueuses non graves à *Candida* ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le sécukinumab 300 mg versus 1,00 pour 100 patients-année pour le placebo) (voir rubrique 4.8).

Tuberculose

Une tuberculose (forme active et/ou réactivation d'une forme latente) a été rapportée chez des patients traités par sécukinumab. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'infection tuberculeuse avant l'initiation du traitement par sécukinumab. Sécukinumab ne doit pas être administré aux patients ayant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant une tuberculose latente, un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'initiation de sécukinumab conformément aux recommandations cliniques. Les patients recevant sécukinumab doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de tuberculose active.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (dont maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)

De nouveaux cas ou des exacerbations de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont été rapportés avec le sécukinumab (voir rubrique 4.8). Le sécukinumab n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Si un patient développe des signes et symptômes de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou présente une exacerbation d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin préexistante, le sécukinumab doit être arrêté et une prise en charge médicale appropriée doit être initiée.

Réactions d'hypersensibilité

De rares cas de réactions anaphylactiques et d'angiœdèmes ont été observés chez des patients recevant sécukinumab. En cas de survenue de réaction anaphylactique, d'angiœdème ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de sécukinumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Personnes sensibles au latex – Uniquement Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie et 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Le capuchon amovible de l'aiguille de Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie et de Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli contient un dérivé de latex naturel. A ce jour, il n'a pas été détecté de trace de latex naturel dans le capuchon amovible de l'aiguille. Toutefois, l'utilisation de Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie et de Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli n'a pas été étudiée chez des sujets allergiques au latex et par conséquent le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité ne peut pas être totalement exclu.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec sécukinumab.

Les patients traités par sécukinumab peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants. Dans une étude clinique, après avoir reçu un vaccin antiméningococcique et un vaccin antigrippal inactivé, une proportion similaire de volontaires sains traités par 150 mg de sécukinumab ou par le placebo ont été capables de produire une réponse immunitaire adéquate, avec une multiplication par quatre au moins des titres d'anticorps en réponse au vaccin antiméningococcique et au vaccin antigrippal. Ces données semblent indiquer que sécukinumab n'inhibe pas la réponse immunitaire humorale induite par les vaccins antiméningococciques et antigrippaux.

Avant l'initiation du traitement par Cosentyx, il est recommandé que les patients pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations adaptées à leur âge conformément aux recommandations vaccinales applicables.

Traitement immunosuppresseur concomitant

Lors des études conduites chez des patients atteints de psoriasis, la sécurité d'emploi et l'efficacité de sécukinumab en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Sécukinumab a été administré en association avec du méthotrexate (MTX), de la sulfasalazine et/ou des corticostéroïdes dans le cadre d'études sur les rhumatismes inflammatoires (notamment chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante). Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs et de sécukinumab (voir également rubrique 4.5).

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B peut survenir chez les patients traités par sécukinumab. Conformément aux recommandations cliniques pour les immunosuppresseurs, un test de dépistage de l'infection par le VHB doit être envisagé avant l'instauration du traitement par sécukinumab. Les patients présentant une sérologie VHB positive doivent être surveillés pour détecter les signes cliniques et biologiques de réactivation du VHB pendant le traitement par sécukinumab. En cas de réactivation du VHB pendant le traitement par sécukinumab, l'arrêt du traitement doit être envisagé, et les patients doivent être traités conformément aux recommandations cliniques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés de manière concomitante avec sécukinumab (voir également rubrique 4.4)

Dans une étude réalisée chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, aucune interaction n'a été observée entre le sécukinumab et le midazolam (substrat du CYP3A4).

Aucune interaction n'a été observée lorsque sécukinumab était administré en association avec le méthotrexate (MTX) et/ou des corticostéroïdes dans les études menées dans des rhumatismes inflammatoires (y compris chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de spondyloarthrite axiale).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins 20 semaines après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de sécukinumab chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Cosentyx pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le sécukinumab est excrété dans le lait maternel. Les immunoglobulines passent dans le lait maternel et on ignore si le sécukinumab est absorbé de façon systémique après ingestion. En raison du risque potentiel de réactions indésirables liées au sécukinumab chez le nourrisson, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 20 semaines après l'arrêt du traitement soit d'interrompre le traitement par Cosentyx, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet de sécukinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cosentyx n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques et dans les rapports post-commercialisation (Tableau 3) sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Plus de 20 000 patients ont été traités par sécukinumab dans le cadre d'études cliniques réalisées en aveugle ou en ouvert portant sur diverses indications (psoriasis en plaques, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, hidradénite suppurée et autres pathologies auto-immunes), ce qui représente une exposition de 34 908 patients-année. Parmi ceux-ci, plus de 14 000 patients ont été exposés à sécukinumab pendant au moins un an. Le profil de sécurité de sécukinumab est le même pour toutes les indications.

Tableau 3 Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques[1)] et au cours de la commercialisation

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires hautes
	Fréquent	Herpès buccal
	Peu fréquent	Candidose buccale
		Otite externe
		Infection des voies respiratoires basses
		Pied d'athlète (*Tinea pedis*)
	Fréquence indéterminée	Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques
		Angiœdème
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
Affections oculaires	Peu fréquent	Conjonctivite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Rhinorrhée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
		Nausée
	Peu fréquent	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eczéma
	Peu fréquent	Urticaire
		Eczéma dyshidrosique
	Rare	Dermatite exfoliative [2)]
		Vascularites d'hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Pyoderma gangrenosum
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

[1)] Études cliniques (phase III) contrôlées *versus* placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP, SA, SpAax-nr et HS exposés à 300 mg, 150 mg, 75 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP, SA, SpAax-nr et HS).
[2)] Des cas ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections
Au cours de la phase comparative *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis en plaques (au total, 1 382 patients traités par sécukinumab et 694 patients traités par le placebo pendant une période allant jusqu'à 12 semaines, la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 28,7 % parmi les patients traités par sécukinumab contre 18,9 % parmi les patients traités par placebo. La majorité de ces infections étaient des infections non graves des voies respiratoires hautes d'intensité légère à modérée, telle que la rhinopharyngite, qui n'a pas nécessité d'interruption du traitement. Une augmentation des cas de candidose cutanée ou muqueuse a été constatée, en accord avec le mécanisme d'action, mais ces cas étaient d'intensité légère ou modérée, non graves, répondant au traitement habituel et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 0,14 % parmi les patients traités par sécukinumab et de 0,3 % parmi les patients traités par placebo (voir rubrique 4.4).

Sur l'ensemble de la période de traitement (au total, 3 430 patients traités par sécukinumab pendant une période allant jusqu'à 52 semaines pour la majorité des patients), la proportion de patients ayant rapporté des infections était de 47,5 % parmi les patients traités par sécukinumab (0,9 par patient-année de suivi). La proportion de patients ayant rapporté des infections graves était de 1,2 % chez les patients traités par sécukinumab (0,015 par patient-année de suivi).

Les taux d'infection observés dans les études cliniques portant sur le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) étaient similaires à ceux observés dans les études portant sur le psoriasis.

Les patients atteints d'hidradénite suppurée sont davantage sujets aux infections. Au cours de la phase comparative *versus* placebo des études cliniques portant sur l'hidradénite suppurée (au total, 721 patients traités par sécukinumab et 363 patients traités par placebo sur une durée allant jusqu'à 16 semaines), les infections étaient plus nombreuses par rapport à ce qui a été observé dans les études sur le psoriasis (30,7 % des patients traités par le sécukinumab contre 31,7 % des patients traités par placebo). La majorité d'entre elles étaient des infections non graves, d'intensité légère ou modérée, n'ayant pas nécessité l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Neutropénie
Dans les études de phase III menées dans le psoriasis, une neutropénie a été plus fréquemment observée avec le sécukinumab qu'avec le placebo, mais la plupart des cas étaient légers, transitoires et réversibles. Une neutropénie <1,0-0,5x10^9/l (CTCAE Grade 3) a été rapportée chez 18 des 3 430 patients (0,5%) sous sécukinumab, sans effet-dose et sans relation temporelle avec des infections chez 15 de ces 18 cas. Aucun cas de neutropénie plus sévère n'a été rapporté. Chez les trois autres cas, des infections non graves ayant répondu à une prise en charge standard et n'ayant pas nécessité l'arrêt de sécukinumab ont été rapportées.

La fréquence des neutropénies dans le rhumatisme psoriasique, dans la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) et dans l'hidradénite suppurée est similaire à celle rapportée dans le psoriasis.

De rares cas de neutropénie <0,5x10^9/l (CTCAE grade 4) ont été signalés.

Immunogénicité
Dans les études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) et l'hidradénite suppurée, moins de 1 % des patients traités par sécukinumab a développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab sur une durée allant jusqu'à 52 semaines de traitement. Environ la moitié des anticorps dirigés contre le médicament, apparus au cours du traitement étaient neutralisants, mais leur présence n'a pas été associée à une perte d'efficacité ou à des anomalies pharmacocinétiques.

Population pédiatrique

Effets indésirables chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans présentant un psoriasis en plaques
La sécurité du sécukinumab a été évaluée dans deux études de phase III chez des patients pédiatriques présentant un psoriasis en plaques. La première étude (étude pédiatrique 1) était une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo portant sur 162 patients âgés de 6 à moins de 18 ans présentant un psoriasis en plaques sévère. La seconde étude (étude pédiatrique 2) était une étude menée en ouvert chez 84 patients âgés de 6 à moins de 18 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Le profil de sécurité observé dans ces deux études était identique à celui rapporté chez les patients adultes présentant un psoriasis en plaques.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (environ 2 000 à 3 000 mg) ont été administrées par voie intraveineuse dans le cadre des études cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller tout signe ou symptôme de réaction indésirable chez le patient et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine, code ATC : L04AC10

Mécanisme d'action

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1/κ entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A), une cytokine pro-inflammatoire, et la neutralise. Le sécukinumab agit en ciblant l'IL-17A et en inhibant son interaction avec le récepteur de l'IL-17A, qui est exprimé à la surface de diverses cellules, dont les kératinocytes. Par conséquent, le sécukinumab inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs des lésions tissulaires, réduisant les effets induits par l'IL-17A dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Des taux cliniquement significatifs de sécukinumab atteignent la peau et permettent ainsi de réduire les marqueurs locaux de l'inflammation. Le traitement par le sécukinumab a donc pour conséquence directe d'atténuer l'érythème, l'induration et la desquamation observés dans les lésions du psoriasis en plaques.

L'IL-17A est une cytokine naturelle qui intervient dans les réponses inflammatoires et immunitaires normales. L'IL-17A joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques, de l'hidradénite suppurée, du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique) et est surexprimée dans la peau lésionnelle, par rapport à la peau non lésionnelle, des patients atteints de psoriasis en plaques et dans les tissus synoviaux des patients atteints de rhumatisme psoriasique. Il existe également une augmentation de l'IL-17A dans les lésions de l'hidradénite suppurée, avec une augmentation des taux sériques d'IL-17A observée chez les patients présentant cette maladie. Le nombre de cellules produisant de l'IL-17 était également significativement plus élevé dans la moelle osseuse sous-chondrale des facettes articulaires de patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Une augmentation du nombre de lymphocytes produisant de l'IL-17A a également été observée chez des patients avec une spondyloarthrite axiale non radiographique. L'inhibition de l'IL-17A s'est montrée efficace dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, établissant ainsi le rôle clé de cette cytokine dans la spondyloarthrite axiale.

Effets pharmacodynamiques

Une augmentation des taux sériques d'IL-17A totale (IL-17A libre et liée au sécukinumab) est initialement observée chez les patients recevant du sécukinumab. Cette augmentation est suivie d'une lente diminution due à une réduction de la clairance de l'IL-17A liée au sécukinumab, ce qui indique que le sécukinumab capture de manière sélective l'IL-17A libre, qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse du psoriasis en plaques.

Dans une étude portant sur le sécukinumab, les taux de neutrophiles infiltrant l'épiderme et de divers marqueurs associés aux neutrophiles, qui sont élevés dans la peau lésionnelle des patients atteints de psoriasis en plaques, a diminué de manière significative après 1 à 2 semaines de traitement.

Il a été démontré que le sécukinumab réduisait les taux de protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation (après 1 à 2 semaines de traitement).

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques de l'adulte
La sécurité d'emploi et l'efficacité de sécukinumab ont été évaluées au cours de quatre études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle et contrôlées *versus* placebo, menées chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitent une photothérapie ou un traitement systémique [études ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. L'efficacité et la sécurité d'emploi de sécukinumab150 mg et 300 mg ont été évaluées versus placebo ou étanercept. En outre, une étude a évalué un schéma de traitement continu par rapport à un schéma de « retraitement en cas de besoin » [étude SCULPTURE].

Parmi les 2 403 patients inclus dans les études contrôlées *versus* placebo, 79 % n'avaient jamais reçu de biothérapie, 45 % étaient en échec d'un traitement non biologique et 8 % étaient en échec d'une biothérapie (6 % étaient en échec d'un traitement anti-TNF et 2 % étaient en échec d'un traitement anti-p40). Environ 15 à 25 % des patients inclus dans les études de phase III étaient atteints de rhumatisme psoriasique à l'inclusion.

L'étude n°1 sur le psoriasis (ERASURE) a évalué 738 patients. Les patients randomisés dans le groupe sécukinumab ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. L'étude n°2 sur le psoriasis (FIXTURE) a évalué 1 306 patients. Les patients randomisés dans le groupe sécukinumab ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Les patients randomisés dans le groupe étanercept ont reçu des doses de 50 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines, puis 50 mg par semaine. Dans les études n°1 et n°2, les patients randomisés dans le groupe placebo qui ne répondaient pas au traitement à la 12ème semaine ont été randomisés pour recevoir sécukinumab (150 mg ou 300 mg) aux semaines 12, 13, 14 et 15, puis la même dose chaque mois à partir de la 16ème semaine. Tous les patients ont été suivis jusqu'à 52 semaines après la première administration du traitement de l'étude.

L'étude n°3 sur le psoriasis (FEATURE) a évalué 177 patients utilisant une seringue préremplie par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de sécukinumab en auto-administration à l'aide de la seringue préremplie. L'étude n°4 sur le psoriasis (JUNCTURE) a évalué 182 patients utilisant un stylo prérempli par rapport au placebo après 12 semaines de traitement afin d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et la facilité d'utilisation de sécukinumab en auto-administration à l'aide du stylo prérempli.

Dans les études n°3 et n°4, les patients randomisés dans le groupe sécukinumab ont reçu des doses de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois. Des patients ont également été randomisés pour recevoir le placebo aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose chaque mois.

L'étude n°5 sur le psoriasis (SCULPTURE) a évalué 966 patients. Tous les patients ont reçu sécukinumab à la dose de 150 mg ou 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3, 4, 8 et 12 et ont ensuite été randomisés pour recevoir soit la même dose chaque mois en traitement d'entretien à partir de la 12ème semaine, soit la même dose selon un schéma de « retraitement en cas de besoin ». Chez les patients ayant été randomisés pour recevoir un « retraitement en cas de besoin », la réponse clinique n'a pas été maintenue de façon suffisante et, par conséquent, un traitement d'entretien à dose fixe en administration mensuelle est recommandé.

Les 2 critères d'évaluation principaux utilisés dans les études contrôlées *versus* placebo et *versus* traitement actif étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et une réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » à la 12ème semaine par comparaison au groupe placebo (voir les Tableaux 4 et 5). La dose de 300 mg a permis d'améliorer l'état de la peau, en particulier en ce qui concerne les réponses de type « blanchi » ou « presque blanchi », d'après l'ensemble des critères d'évaluation de l'efficacité : PASI 90, PASI 100 et réponses IGA (version 2011) 0 ou 1, ceci dans l'ensemble des études, avec un effet maximal observé à la 16ème semaine ; par conséquent, cette dose est recommandée.

Tableau 4 Résumé des réponses cliniques PASI 50/75/90/100 et IGA* (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » obtenues dans les études n°1, 3 et 4 sur le psoriasis (ERASURE, FEATURE et JUNCTURE)

		Semaine 12		Semaine 16		Semaine 52	
	Placebo	**150 mg**	**300 mg**	**150 mg**	**300 mg**	**150 mg**	**300 mg**
Étude 1							
Nombre de patients	246	244	245	244	245	244	245
Réponse PASI 50, n (%)	22 (8,9 %)	203 (83,5 %)	222 (90,6 %)	212 (87,2 %)	224 (91,4 %)	187 (77 %)	207 (84,5 %)
Réponse PASI 75, n (%)	11 (4,5 %)	174 (71,6 %)**	200 (81,6 %)**	188 (77,4 %)	211 (86,1 %)	146 (60,1 %)	182 (74,3 %)
Réponse PASI 90, n (%)	3 (1,2 %)	95 (39,1 %)**	145 (59,2 %)**	130 (53,5 %)	171 (69,8 %)	88 (36,2 %)	147 (60,0 %)
Réponse PASI 100, n (%)	2 (0,8 %)	31 (12,8 %)	70 (28,6 %)	51 (21,0 %)	102 (41,6 %)	49 (20,2 %)	96 (39,2 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	6 (2,40 %)	125 (51,2 %)**	160 (65,3 %)**	142 (58,2 %)	180 (73,5 %)	101 (41,4 %)	148 (60,4 %)
Étude 3							
Nombre de patients	59	59	58	-	-	-	-
Réponse PASI 50, n (%)	3 (5,1 %)	51 (86,4 %)	51 (87,9 %)	-	-	-	-
Réponse PASI 75, n (%)	0 (0,0 %)	41 (69,5 %)**	44 (75,9 %)**	-	-	-	-
Réponse PASI 90, n (%)	0 (0,0 %)	27 (45,8 %)	35 (60,3 %)	-	-	-	-
Réponse PASI 100, n (%)	0 (0,0 %)	5 (8,5 %)	25 (43,1 %)	-	-	-	-
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	0 (0,0 %)	31 (52,5 %)**	40 (69,0 %)**	-	-	-	-
Étude 4							
Nombre de patients	61	60	60	-	-	-	-
Réponse PASI 50, n (%)	5 (8,2 %)	48 (80,0 %)	58 (96,7 %)	-	-	-	-
Réponse PASI 75, n (%)	2 (3,3 %)	43 (71,7 %)**	52 (86,7 %)**	-	-	-	-
Réponse PASI 90, n (%)	0 (0,0 %)	24 (40,0 %)	33 (55,0 %)	-	-	-	-
Réponse PASI 100, n (%)	0 (0,0 %)	10 (16,7 %)	16 (26,7 %)	-	-	-	-
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	0 (0,0 %)	32 (53,3 %)**	44 (73,3 %)**	-	-	-	-

* L'IGA (version 2011) est une échelle à 5 catégories (« 0 = blanchi », « 1 = presque blanchi », « 2 = léger », « 3 = marqué » et « 4 = sévère ») indiquant l'évaluation globale de la sévérité du psoriasis par le médecin, qui repose sur la mesure de l'induration, de l'érythème et de la desquamation. Les réponses « blanchi » ou « presque blanchi », considérées comme un succès thérapeutique, sont définies comme l'absence de signes de psoriasis ou une coloration des lésions normale à rosée, l'absence d'épaississement de la plaque et l'absence de desquamation ou une desquamation minime localisée.
** valeurs p par rapport au placebo et ajustées pour tenir compte de la multiplicité : $p < 0,0001$.

Tableau 5 Résumé des réponses cliniques obtenues dans l'étude n°2 sur le psoriasis (FIXTURE)

	Semaine 12				Semaine 16			Semaine 52		
	Placebo	**150 mg**	**300 mg**	**Étanercept**	**150 mg**	**300 mg**	**Étanercept**	**150 mg**	**300 mg**	**Étanercept**
Nombre de patients	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
Réponse PASI 50, n (%)	49 (15,1 %)	266 (81,3 %)	296 (91,6 %)	226 (70,0 %)	290 (88,7 %)	302 (93,5 %)	257 (79,6 %)	249 (76,1 %)	274 (84,8 %)	234 (72,4 %)
Réponse PASI 75, n (%)	16 (4,9 %)	219 (67,0 %)**	249 (77,1 %)**	142 (44,0 %)	247 (75,5 %)	280 (86,7 %)	189 (58,5 %)	215 (65,7 %)	254 (78,6 %)	179 (55,4 %)
Réponse PASI 90, n (%)	5 (1,5 %)	137 (41,9 %)	175 (54,2 %)	67 (20,7 %)	176 (53,8 %)	234 (72,4 %)	101 (31,3 %)	147 (45,0 %)	210 (65,0 %)	108 (33,4 %)
Réponse PASI 100, n (%)	0 (0 %)	47 (14,4 %)	78 (24,1 %)	14 (4,3 %)	84 (25,7 %)	119 (36,8 %)	24 (7,4 %)	65 (19,9 %)	117 (36,2 %)	32 (9,9 %)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	9 (2,8 %)	167 (51,1 %)**	202 (62,5 %)**	88 (27,2 %)	200 (61,2 %)	244 (75,5 %)	127 (39,3 %)	168 (51,4 %)	219 (67,8 %)	120 (37,2 %)

** valeurs p par rapport à l'étanercept : p = 0,0250

Dans une étude supplémentaire dans le psoriasis, 676 patients ont été évalués (étude CLEAR). Sur le critère principal et les critères secondaires, le sécukinumab 300 mg a démontré sa supériorité *versus* l'ustékinumab en termes de réponse PASI 90 à la semaine 16 (critère principal), de rapidité d'obtention de la réponse PASI 75 à la semaine 4, et de réponse PASI 90 à long terme à la semaine 52. Cette supériorité du sécukinumab par rapport à l'ustékinumab a été observée précocement et s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 sur les critères de réponse PASI 75/90/100 et de réponse IGA (version 2011) 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») (Tableau 6).

Tableau 6 Résumé des réponses cliniques obtenues dans l'étude CLEAR

	Semaine 4		Semaine 16		Semaine 52	
	Sécukinumab 300 mg	**Ustékinumab***	**Sécukinumab 300 mg**	**Ustékinumab***	**Sécukinumab 300 mg**	**Ustékinumab***
Nombre de patients	334	335	334	335	334	335
Réponse PASI 75, n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
Réponse PASI 90, n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%)***	203 (60,6%)
Réponse PASI 100, n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

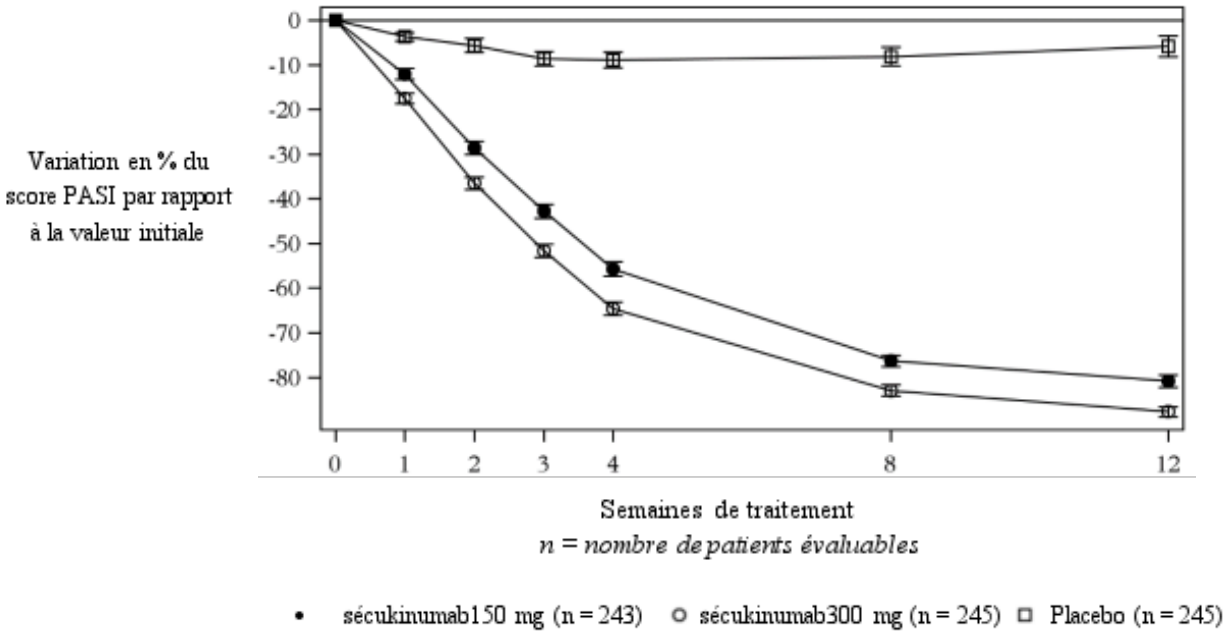
* Les patients traités avec le sécukinumab recevaient des doses de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivies de la même dose toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 52. Les patients traités avec l'ustékinumab recevaient 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4, puis toutes les

12 semaines jusqu'à la semaine 52 (posologie en fonction du poids selon la posologie approuvée par l'AMM)
** valeurs p par rapport à l'ustékinumab : p < 0,0001 pour le critère principal PASI 90 à la semaine 16 et le critère secondaire PASI 75 à la semaine 4
***valeurs p par rapport à l'ustékinumab p=0,0001 pour le critère secondaire PASI 90 à la semaine 52

Sécukinumab a été efficace chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique, chez les patients n'ayant jamais reçu de biothérapie, chez les patients préalablement exposés à un traitement biologique/anti-TNF et chez les patients en échec d'un traitement biologique/anti-TNF. Les taux de réponse PASI 75 obtenus chez des patients également atteints de rhumatisme psoriasique au moment de leur inclusion étaient similaires à ceux obtenus dans l'ensemble de la population atteinte de psoriasis en plaques.

Sécukinumab a été associé à une efficacité rapide, avec une diminution de 50 % du score PASI moyen dès la 3ème semaine pour la dose de 300 mg.

Figure 1 Variation en pourcentage du score PASI moyen par rapport à la valeur initiale en fonction du temps dans l'étude n°1 (ERASURE)



Localisations/formes spécifiques de psoriasis en plaques
Dans deux études supplémentaires contrôlées *versus* placebo, une amélioration a été observée aussi bien dans le psoriasis unguéal (TRANSFIGURE, 198 patients) que dans le psoriasis palmo-plantaire en plaques (GESTURE, 205 patients). Dans l'étude TRANSFIGURE, chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec atteinte unguéale, la supériorité du sécukinumab *versus* placebo à la semaine 16 a été démontrée par l'amélioration significative du Nail Psoriasis Severity Index (%NAPSI) par rapport à la valeur initiale (46,1% pour le 300 mg, 38,4% pour le 150 mg et 11,7% pour le placebo). Dans l'étude GESTURE, chez les patients ayant un psoriasis palmo-plantaire en plaques modéré à sévère, la supériorité du sécukinumab *versus* placebo à la semaine 16 a été démontrée par l'amélioration significative de la réponse ppIGA 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») (33,3% pour le 300 mg, 22,1% pour le 150 mg, et 1,5% pour le placebo).
Une étude contrôlée *versus* placebo a évalué 102 patients atteints de psoriasis du cuir chevelu modéré à sévère, ayant un indice de sévérité du psoriasis du cuir chevelu (PSSI : *Psoriasis Scalp Severity Index*) ≥12, un score IGA (version modifiée de 2011 pour le cuir chevelu uniquement) de 3 ou plus et ayant au moins 30% de la surface du cuir chevelu atteinte. Le sécukinumab 300 mg était supérieur au placebo à la semaine 12 comme démontré par l'amélioration significative par rapport aux valeurs initiales des scores PSSI (réponses PSSI 90 : 52,9% versus 2,0%) et IGA (version modifiée de 2011 pour le cuir chevelu uniquement ; réponses IGA 0 ou 1 : 56,9% versus 5,9%). L'amélioration de ces deux critères d'évaluation s'est maintenue pour les patients sous sécukinumab qui ont continué le traitement jusqu'à la semaine 24.

Qualité de vie/résultats rapportés par les patients
Des améliorations statistiquement significatives du score DLQI (Dermatology Life Quality Index) par rapport au groupe placebo ont été démontrées entre l'inclusion et la 12ème semaine (études n°1-4). Les diminutions (améliorations) moyennes du score DLQI à la 12ème semaine par rapport aux valeurs initiales allaient de -10,4 à -11,6 avec le sécukinumab 300 mg et de -7,7 à -10,1 avec le sécukinumab 150 mg, contre -1,1 à -1,9 pour le placebo. Ces améliorations se sont maintenues pendant 52 semaines (études n°1 et 2).

Quarante pour cent des participants inclus dans les études n°1 et 2 ont rempli le carnet de suivi des symptômes du psoriasis (Psoriasis Symptom Diary©). Chez les participants ayant rempli le carnet de suivi dans chacune de ces études, une amélioration statistiquement significative par rapport au groupe placebo des signes et symptômes de démangeaisons, douleur et desquamation rapportés par les patients a été démontrée entre l'inclusion et la 12ième semaine.

Des améliorations statistiquement significatives du DLQI à la semaine 4 par rapport aux valeurs initiales ont été démontrées chez les patients traités par le sécukinumab par rapport aux patients traités par l'ustékinumab (CLEAR) et ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Des améliorations statistiquement significatives des signes et symptômes de démangeaisons, douleur et desquamation rapportés par les patients aux semaines 16 et 52 (CLEAR) ont été démontrées sur la base du carnet de suivi des symptômes du psoriasis (Psoriasis Symptom Diary©) chez les patients traités par le sécukinumab par rapport aux patients traités par l'ustékinumab.

Dans l'étude du psoriasis du cuir chevelu, des améliorations statistiquement significatives (diminutions) des signes et symptômes de démangeaisons, douleur et desquamation du cuir chevelu rapportés par les patients à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales ont été démontrées par rapport au placebo.

Flexibilité de posologie dans le psoriasis en plaques
Une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, a évalué 2 schémas posologiques (300 mg toutes les 2 semaines et 300 mg toutes les 4 semaines) administrés avec la forme 150 mg en seringue préremplie chez 331 patients pesant ≥ 90 kg et présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère. Les patients ont été randomisés 1 :1 comme suit :

- 300 mg de sécukinumab aux semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 52 (n=165).
- 300 mg de sécukinumab aux semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 16 (n=166).
    - Les patients randomisés pour recevoir 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines qui étaient répondeurs PASI 90 à la semaine 16 ont continué de recevoir le même schéma posologique jusqu'à la semaine 52. Les patients randomisés pour recevoir 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines qui n'étaient pas répondeurs PASI 90 à la semaine 16 ont soit continué selon le même schéma posologique, ou bien sont passés au schéma posologique de 300 mg de sécukinumab toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 52.

Globalement, les taux de réponse d'efficacité pour le groupe traité avec le schéma posologique toutes les 2 semaines étaient supérieurs comparé au groupe traité avec le schéma posologique toutes les 4 semaines (tableau 7).

Tableau 7 Résumé de la réponse clinique dans l'étude de flexibilité de posologie dans le psoriasis en plaques*

	Semaine 16		**Semaine 52**	
	Sécukinumab 300 mg /2 sem.	**Sécukinumab 300 mg /4 sem.**	**Sécukinumab 300 mg /2 sem.**	**Sécukinumab 300 mg /4 sem.**[1]
Nombre de patients	165	166	165	83
Réponse PASI 90, n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi », n (%)	122 (74,2%)[2]	109 (65,9%)[2]	125 (75,9%)	46 (55,6%)

* Imputation multiple
[1] 300 mg toutes les 4 semaines : patients continuellement traités avec 300 mg toutes les 4 semaines indépendamment du statut de réponse PASI 90 à la semaine 16 ; 43 patients étaient répondeurs PASI 90 à la semaine 16 et 40 patients étaient non répondeurs PASI 90 à la semaine 16.
** Valeur de p unilatérale = 0,0003 pour le critère primaire de PASI 90 à la semaine 16
[2] Non statistiquement significatif

Chez les patients non répondeurs PASI 90 à la semaine 16 qui ont bénéficié d'une augmentation de posologie avec 300 mg de sécukinumab administré toutes les 2 semaines, les taux de réponse PASI 90 ont été améliorés par rapport aux taux de réponse chez les patients qui étaient restés avec la posologie de 300 mg de sécukinumab administré toutes les 4 semaines, tandis que les taux de réponse IGA (version 2011) 0 ou 1 sont restés stables dans le temps dans les deux groupes traités.

Les profils de sécurité des deux schémas posologiques, Cosentyx 300 mg administré toutes les 4 semaines et Cosentyx 300 mg administré toutes les 2 semaines, chez les patients pesant ≥ 90 kg, étaient comparables et identiques au profil de sécurité rapporté chez les patients présentant du psoriasis.

Hidradénite suppurée
La sécurité d'emploi et l'efficacité du sécukinumab ont été évaluées chez 1 084 patients dans deux études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, menées chez des patients adultes atteints d'hidradénite suppurée (HS) modérée à sévère, qui nécessitent un traitement biologique systémique. Les patients devaient présenter au moins cinq lésions inflammatoires, affectant au moins deux régions anatomiques au moment de leur inclusion dans l'étude. Dans l'étude HS 1 (SUNSHINE) et dans l'étude HS 2 (SUNRISE), respectivement 4,6 % et 2,8 % des patients présentaient un stade I de Hurley, 61,4 % et 56,7 % présentaient un stade II de Hurley et 34,0 % et 40,5 % présentaient un stade III de Hurley. La proportion de patients pesant 90 kg ou plus était de 54,7 % dans l'étude HS 1 et de 50,8 % dans l'étude HS 2. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic d'HS modérée à sévère depuis en moyenne 7,3 années et 56,3 % des participants étaient des femmes.

Dans l'étude HS 1 et l'étude HS 2, respectivement 23,8 % et 23,2 % des patients avaient reçu un traitement biologique antérieur. Respectivement 82,3 % et 83,6 % des patients avaient reçu une antibiothérapie systémique antérieure.

L'étude HS 1 a évalué 541 patients et l'étude HS 2 a évalué 543 patients, parmi lesquels respectivement 12,8 % et 10,7 % recevaient un traitement antibiotique concomitant à dose stable. Dans les deux études, les patients randomisés pour recevoir le sécukinumab ont reçu 300 mg par injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis soit 300 mg toutes les 2 semaines soit 300 mg toutes les 4 semaines. À la semaine 16, les patients randomisés dans le groupe placebo sont passés au schéma posologique de 300 mg de sécukinumab administré aux semaines 16, 17, 18, 19 et 20, puis soit 300 mg de sécukinumab administré toutes les 2 semaines soit 300 mg de sécukinumab administré toutes les 4 semaines.

Dans ces deux études (étude HS 1 et étude HS 2), le critère de jugement principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse clinique à la semaine 16 selon le score HiSCR (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*), définie comme une réduction d'au moins 50 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès et/ou de fistules drainantes par rapport à l'inclusion (HiSCR50). La réduction de la douleur cutanée associée à l'HS a été évaluée comme critère de jugement secondaire sur les données groupées de l'étude HS 1 et de l'étude HS 2 à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique (NRS) chez les patients qui avaient un score initial d'au moins 3 au moment de leur inclusion dans l'étude.

Dans l'étude HS 1 et l'étude HS 2, à la semaine 16, la proportion de patients obtenant une réponse HiSCR50 avec une réduction du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires était plus importante chez les patients recevant 300 mg de sécukinumab toutes les 2 semaines que chez les patients recevant le placebo. Dans l'étude HS 2, une différence en termes de réponse HiSCR50 et de nombre d'abcès et de nodules inflammatoires a également été observée à la posologie de 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines. Dans le groupe de l'étude HS 1 recevant 300 mg de

sécukinumab toutes les 2 semaines et dans le groupe de l'étude HS 2 recevant 300 mg de sécukinumab toutes les 4 semaines, le pourcentage de patients présentant une poussée était plus faible comparé au placebo, jusqu'à la semaine 16. À la semaine 16, une proportion plus élevée de patients recevant 300 mg de sécukinumab toutes les 2 semaines (données groupées) a présenté une diminution cliniquement significative de la douleur cutanée associée à l'HS par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 8).

Tableau 8 Réponse clinique dans l'étude HS 1 et dans l'étude HS 2 à la semaine 16[1]

	Étude HS 1			**Étude HS 2**		
	Placebo	300 mg toutes les 4 semaines	300 mg toutes les 2 semaines	Placebo	300 mg toutes les 4 semaines	300 mg toutes les 2 semaines
Nombre de patients randomisés	180	180	181	183	180	180
HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
Nombre d'AN, variation moyenne en % par rapport à l'inclusion	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
Poussées, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	Données groupées (étude HS 1 et étude HS 2)					
	Placebo		300 mg toutes les 4 semaines		300 mg toutes les 2 semaines	
Nombre de patients avec un score NRS ≥ 3 à l'inclusion	251		252		266	
Réduction de la douleur cutanée ≥ 30 %, réponse au score NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)		97 (36,6*)	

[1] Une méthode d'imputation multiple a été utilisée pour gérer les données manquantes
n : nombre moyen arrondi de sujets avec une réponse dans 100 imputations
*Statistiquement significatif *versus* placebo sur la base de la hiérarchie prédéfinie, avec un risque alpha global = 0,05
AN : abcès et nodules inflammatoires ; HiSCR : réponse clinique de l'hidradénite (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) ; NRS : échelle d'évaluation numérique (*Numerical Rating Scale*)

Dans les deux études, l'effet du sécukinumab a été observé dès la 2ème semaine, l'efficacité a augmenté progressivement jusqu'à la 16ème semaine puis a été maintenue jusqu'à la 52ème semaine.

Des améliorations du critère de jugement principal et des critères secondaires principaux ont été observées chez les patients atteints d'hidradénite suppurée, qu'ils aient reçu ou non une antibiothérapie antérieure ou concomitante.

Une amélioration des réponses HiSCR50 a été observée à la semaine 16 chez les patients ayant été préalablement exposés ou non à un traitement biologique.

Des améliorations plus importantes de la qualité de vie liée à la santé, telles que mesurées par le score DLQI (Dermatology Life Quality Index) ont été démontrées entre l'inclusion et la 16ème semaine, par rapport au groupe placebo.

Rhumatisme psoriasique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de sécukinumab ont été évaluées chez 1 999 patients dans trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif (nombre d'articulations gonflées ≥ 3 et douloureuses ≥ 3) malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Des patients atteints de chaque forme clinique de RP ont été inclus dans ces études, y compris de polyarthrite sans nodule rhumatoïde, de spondylarthrite avec arthrite périphérique, d'arthrite périphérique asymétrique, d'atteinte interphalangienne distale et d'arthrite mutilante. Dans ces études, les patients avaient un diagnostic de RP depuis au moins cinq ans. La majorité des patients présentaient également des lésions cutanées psoriasiques actives ou des antécédents documentés de psoriasis. Plus de 61% et 42% des patients atteints de RP avaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Dans toutes ces études, le critère d'évaluation principal était la réponse ACR 20 (American College of Rheumatology). Dans l'étude 1 du rhumatisme psoriasique (étude 1 du RP) et l'étude 2 du rhumatisme psoriasique (étude 2 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 24. Dans l'étude 3 du rhumatisme psoriasique (étude 3 du RP), le critère d'évaluation principal était à la semaine 16 avec comme critère d'évaluation secondaire principal, la variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) à la semaine 24.

Dans l'étude 1 du RP, l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, respectivement 29%, 35%, et 30% des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR).

L'étude 1 du RP (étude FUTURE 1) a évalué 606 patients, parmi lesquels 60,7% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir sécukinumab ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la semaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce) et les autres patients recevant le placebo à la semaine 24 ont ensuite été traités par sécukinumab (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 2 du RP (étude FUTURE 2) a évalué 397 patients, parmi lesquels 46,6% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients randomisés pour recevoir sécukinumab ont reçu une dose de 75 mg, 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par sécukinumab (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la semaine 16, suivie de la même dose tous les mois. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, répondeurs à la semaine 16, ont ensuite été traités par sécukinumab (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la semaine 24, suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 3 du RP (étude FUTURE 5) a évalué 996 patients, parmi lesquels 50,1% recevaient un traitement concomitant par MTX. Les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de sécukinumab, 300 mg de sécukinumab ou le placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de la même dose tous les mois, ou pour recevoir une injection mensuelle de 150 mg de sécukinumab (sans dose de charge). Les patients randomisés sous placebo et non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce), ont ensuite été traités par sécukinumab (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la semaine 16, suivi de la même dose tous les mois. Les patients randomisés sous placebo et répondeurs à la semaine 16, ont ensuite été traités par sécukinumab (dose de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) à la semaine 24, suivi de la même dose tous les mois.

Signes et symptômes
Le traitement par sécukinumab a entraîné une amélioration significative des mesures de l'activité de la maladie par rapport au placebo aux semaines 16 et 24 (voir Tableau 9).

Tableau 9 Réponse clinique aux semaines 16 et 24 dans l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP

	Etude 2 du RP			**Etude 3 du RP**		
	Placebo	150 mg[1]	300 mg[1]	Placebo	150 mg[1]	300 mg[1]
Nombre de patients randomisés	98	100	100	332	220	222
Réponse ACR20 n (%)						
Semaine 16	18 (18,4%)	60 (60,0%***)	57 (57,0%***)	91◊ (27,4%)	122◊ (55,5%***)	139◊ (62,6%***)
Semaine 24	15◊ (15,3%)	51◊ (51,0%***)	54◊ (54,0%***)	78 (23,5%)	117 (53,2%***)	141 (63,5%***)
Réponse ACR50 n (%)						
Semaine 16	6 (6,1%)	37 (37,0%***)	35 (35,0%***)	27 (8,1%)	79 (35,9%*)	88 (39,6%*)
Semaine 24	7 (7,1%)	35 (35,0%)	35 (35,0%**)	29 (8,7%)	86 (39,1%***)	97 (43,7%***)
Réponse ACR70 n (%)						
Semaine 16	2 (2,0%)	17 (17,0%**)	15 (15,0%**)	14 (4,2%)	40 (18,2%***)	45 (20,3%***)
Semaine 24	1 (1,0%)	21 (21,0%**)	20 (20,0%**)	13 (3,9%)	53 (24,1%***)	57 (25,7%***)
DAS28-CRP						
Semaine 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
Semaine 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
Nombre de patients ayant une surface corporelle cutanée atteinte par le psoriasis ≥ 3 % à l'inclusion	43 (43,9%)	58 (58,0%)	41 (41,0%)	162 (48,8%)	125 (56,8%)	110 (49,5%)
Réponse PASI 75 n (%)						

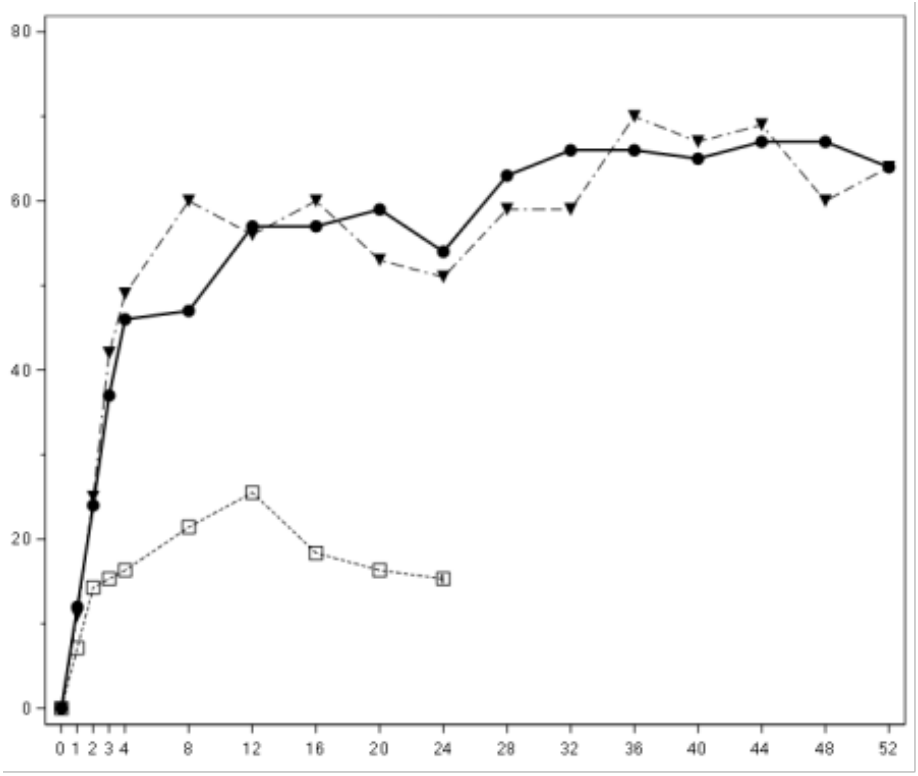
Semaine 16	3 (7,0%)	33 (56,9%***)	27 (65,9%***)	20 (12,3%)	75 (60,0%*)	77 (70,0%*)
Semaine 24	7 (16,3%)	28 (48,3%**)	26 (63,4%***)	29 (17,9%)	80 (64,0%***)	78 (70,9%***)
Réponse PASI 90 n (%)						
Semaine 16	3 (7,0%)	22 (37,9%***)	18 (43,9%***)	15 (9,3%)	46 (36,8%*)	59 (53,6%*)
Semaine 24	4 (9,3%)	19 (32,8%**)	20 (48,8%***)	19 (11,7%)	51 (40,8%***)	60 (54,5%***)
Résolution des dactylites n (%) †						
Semaine 16	10 (37%)	21 (65,6%*)	26 (56,5%)	40 (32,3%)	46 (57,5%*)	54 (65,9%*)
Semaine 24	4 (14,8%)	16 (50,0%**)	26 (56,5%**)	42 (33,9%)	51 (63,8%***)	52 (63,4%***)
Résolution des enthésites n (%) ‡						
Semaine 16	17 (26,2%)	32 (50,0%**)	32 (57,1%***)	68 (35,4%)	77 (54,6%*)	78 (55,7%*)
Semaine 24	14 (21,5%)	27 (42,2%*)	27 (48,2%**)	66 (34,4%)	77 (54,6%***)	86 (61,4%***)

* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 ; par rapport au placebo
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 24 pour l'étude 2 du RP, à l'exception des réponses ACR70, des dactylites et des enthésites, qui étaient des critères exploratoires et tous les critères d'évaluation à la semaine 16.
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie prédéfinie à la semaine 16 pour l'étude 3 du RP, à l'exception des réponses ACR70 qui était un critère exploratoire et tous les critères d'évaluation à la semaine 24.
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.
ACR : American College of Rheumatology ; PASI : Psoriasis Area and Severity Index ; DAS : Disease Activity Score, BSA : Body Surface Area
◊Critère principal
[1]Sécukinumab 150 mg ou 300 mg s.c. aux semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose tous les mois.
†Chez les patients atteints de dactylite à l'inclusion (n=27, 32, 46, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=124, 80, 82, respectivement pour l'étude 3 du RP)
‡Chez les patients atteints d'enthésite à l'inclusion (n=65, 64, 56, respectivement pour l'étude 2 du RP et n=192, 141, 140, respectivement pour l'étude 3 du RP)

L'action de sécukinumab a été observée dès la semaine 2. Une différence statistiquement significative de la réponse ACR 20 par rapport au placebo a été obtenue à la semaine 3.

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse ACR 20 est présenté par visite dans la Figure 2.

Figure 2 Réponse ACR20 dans l'étude 2 du RP en fonction du temps jusqu'à la semaine 52



Des taux de réponses similaires ont été observés pour le critère principal d'évaluation et les critères secondaires principaux chez les patients atteints de RP indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par MTX. Dans l'étude 2 du RP, à la semaine 24, les patients traités par sécukinumab et recevant un traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (47,7% et 54,4% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 20,0% pour le placebo) et ACR 50 (31,8% et 38,6% pour une dose de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 8,0% pour le placebo). Les patients traités par sécukinumab ne recevant pas de traitement concomitant par MTX présentaient des taux de réponses plus importants ACR 20 (53,6% et 53,6% pour une dose de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 10,4% pour le placebo) et ACR 50 (37,5% et 32,1% pour une dose de 150 mg et 300 mg, respectivement par rapport à 6,3% pour le placebo).

Dans l'étude 2 du RP, les patients traités par sécukinumab naïfs d'anti-TNFα et anti-TNFα-IR présentaient à la semaine 24 une réponse ACR 20 significativement plus importante par rapport à ceux recevant le placebo, avec une réponse légèrement plus élevée dans le groupe naïf d'anti-TNFα (patients naïfs d'anti-TNFα : 64% et 58% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 15,9% pour le placebo ; patients anti-TNFα-IR : 30% et 46% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement, par rapport à 14,3% pour le placebo). Dans le sous-groupe de patients anti-TNFα-IR, seule la dose de 300 mg a montré un taux de réponse significativement plus élevé pour l'ACR 20 par rapport au placebo ($p<0,05$) et a présenté un bénéfice clinique significatif par rapport à la dose de 150 mg sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Les améliorations de la réponse PASI 75 étaient observées dans les deux sous-groupes et la dose de 300 mg a montré un bénéfice statistiquement significatif chez les patients anti-TNFα-IR.

Des améliorations ont été observées pour tous les composants des scores ACR, y compris pour le critère d'évaluation de la douleur par le patient. Dans l'étude 2 du RP, la proportion de patients ayant atteint une réponse thérapeutique selon le critère modifié PsARC était plus élevée chez les patients traités par sécukinumab (59,0% et 61,0% aux doses de 150 mg et 300 mg, respectivement) par rapport au placebo (26,5%) à la semaine 24.

Dans l'étude 1 et l'étude 2 du RP, l'efficacité a été maintenue jusqu'à la semaine 104. Dans l'étude 2 du RP, parmi les 200 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg et 300 mg de sécukinumab, 178 patients (89%) étaient encore sous traitement à la semaine 52. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 150 mg de sécukinumab, 64, 39 et 20 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70. Sur les 100 patients randomisés pour recevoir 300 mg de sécukinumab, 64, 44 et 24 ont obtenu respectivement une réponse ACR 20/50/70.

Réponse radiographique
Dans l'étude 3 du RP, l'inhibition de la progression des atteintes structurales a été évaluée par radiographie et exprimée en variation du Score total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composants, le score d'érosion (ES) et le score de pincement articulaire (JNS). Les radiographies des mains, des poignets et des pieds ont été obtenues à l'inclusion, à la semaine 16 et/ou semaine 24 et évaluées indépendamment par au moins deux lecteurs en aveugle pour le groupe de traitement et le numéro de visite. Le traitement par 150 mg et 300 mg de sécukinumab a réduit significativement le taux de progression des atteintes articulaires périphériques comparé au traitement par placebo comme mesuré par la variation du mTSS à la semaine 24 (Tableau 10).

L'inhibition de la progression des atteintes structurales a également été évaluée dans l'étude 1 du RP aux semaines 24 et 52, par rapport à l'inclusion. Les données obtenues à la Semaine 24 sont présentées dans le Tableau 10.

Tableau 10 Variation du Score Total de Sharp modifié dans le rhumatisme psoriasique

	Etude 3 du RP			Etude 1 du RP	
	Placebo n=296	**Sécukinumab 150 mg[1] n=213**	**Sécukinumab 300 mg[1] n=217**	**Placebo n=179**	**Sécukinumab 150 mg[2] n=185**
Score total					
Inclusion (DS)	15.0 (38.2)	13.5 (25.6)	12.9 (23.8)	28.4 (63.5)	22.3 (48.0)
Variation moyenne à la semaine 24	0.50	0.13*	0.02*	0.57	0.13*
*p<0,05 en se basant sur la valeur p nominale, mais non ajustée [1]Sécukinumab 150 mg ou 300 mg s.c. aux semaines 0, 1, 2, 3, et 4 suivi de la même dose chaque mois. [2]10 mg/kg aux semaines 0, 2 et 4 suivi de doses sous-cutanées de 75 mg ou 150 mg.					

Dans l'étude 1 du RP, l'inhibition des atteintes structurales était maintenue avec le traitement par sécukinumab jusqu'à la semaine 52.

Dans l'étude 3 du RP, le pourcentage de patients ne présentant pas de progression de la maladie (définie par une variation du mTSS à l'inclusion ≤ 0,5) entre la randomisation et la semaine 24 était respectivement de 80,3%, 88,5% et 73,6% chez les patients traités par sécukinumab 150 mg, 300 mg et placebo. L'inhibition des atteintes structurales a été observée chez les patients naïfs d'anti-TNFα et chez les patients anti-TNFα-IR ainsi que chez les patients traités ou non de façon concomitante par MTX.

Dans l'étude 1 du RP, le pourcentage de patients ne présentant pas de progression de la maladie (définie par une variation du mTSS à l'inclusion ≤ 0,5) entre la randomisation et la semaine 24 était de 82,3% chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg, puis une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 150 mg et de 75,7% chez les patients recevant le placebo. Le pourcentage de patients ne présentant aucune progression de la maladie entre la semaine 24 et la semaine 52 chez les patients traités par sécukinumab avec une dose de charge par voie intraveineuse de 10 mg/kg suivie d'une dose d'entretien par voie sous-cutanée de 150 mg et chez les patients traités par placebo qui passaient à la semaine 16 ou à la semaine 24 sous Cosentyx 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines était respectivement de 85,7% et 86,8%.

Manifestations axiales dans le RP
Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo (MAXIMISE) a évalué l'efficacité du sécukinumab chez 485 patients atteints de RP présentant des manifestations axiales, qui étaient naïfs de traitement biologique et qui avaient répondu de manière inadéquate aux AINS. Le critère principal d'au moins 20% d'amélioration du critère ASAS 20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) à la semaine 12 a été atteint. Le traitement par 300 mg et 150 mg de sécukinumab comparé au placebo a également entraîné une amélioration plus importante des signes et des symptômes (y compris une diminution de la douleur à la colonne vertébrale par rapport à l'inclusion) et une amélioration de la fonction physique (voir tableau 11).

Tableau 11 : Réponse clinique de l'étude MAXIMISE à la semaine 12

	Placebo (n=164)	**150 mg (n=157)**	**300 mg (n=164)**
Réponse ASAS 20, % (IC à 95%)	31,2 (24,6 ; 38,7)	66,3 (58,4 ; 73,3)*	62,9 (55,2 ; 70,0)*
Réponse ASAS 40, % (IC à 95%)	12,2 (7,8 ; 18,4)	39,5 (32,1 ; 47,4)**	43,6 (36,2 ; 51,3)**
BASDAI 50, % (IC à 95%)	9,8 (5,9 ; 15,6)	32,7 (25,8 ; 40,5)**	37,4 (30,1 ; 45,4)**
Douleur à la colonne vertébrale, EVA (IC à 95%)	-13,6 (-17,2 ; -10,0)	-28,5 (-32,2 ; -24,8)**	-26,5 (-30,1 ; -22,9)**
Fonction physique, HAQ-DI (IC à 95%)	-0,155 (-0,224 ; -0,086)	-0,330 (-0,401 ; -0,259)**	-0,389 (-0,458, -0,320)**
* p<0,0001 ; versus placebo, utilisant une méthode d'imputation multiple. ** La comparaison versus placebo n'était pas ajustée pour la multiplicité. ASAS : critères de classification de l'Assessment of SpondyloArthritis International Society ; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; EVA : Echelle Visuelle Analogique ; HAQ-DI : Health Assessment Questionnaire – Disability Index.			

Une amélioration de l'ASAS 20 et de l'ASAS 40 pour les 2 doses de sécukinumab a été observée dès la semaine 4 et a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé
Dans l'étude 2 du RP et l'étude 3 du RP, les patients traités par 150 mg (p=0,0555 et p<0,0001) et 300 mg (p=0,0040 et p<0,0001) de sécukinumab ont présenté une amélioration de la fonction physique, évaluée à l'aide de l'échelle HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) par rapport aux patients traités par placebo à la semaine 24 et à la semaine 16, respectivement. Les améliorations des scores HAQ-DI étaient observées quelle que soit l'exposition antérieure aux anti-TNFα. Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP.

Les patients traités par sécukinumab ont rapporté des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé évaluées à l'aide de la composante physique du score SF-36 (Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (p<0,001). Des améliorations statistiquement significatives ont été démontrées dans les critères exploratoires évalués à l'aide des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pour les doses de 150 mg et 300 mg en comparaison au placebo (7,97 ; 5,97 versus 1,63 respectivement) et ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 104 dans l'étude 2 du RP.

Des réponses similaires ont été observées dans l'étude 1 du RP et l'efficacité était maintenue jusqu'à la semaine 52.

Spondyloarthrite axiale (SpAax)
Spondylarthrite ankylosante (SA) / Spondyloarthrite axiale radiographique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de sécukinumab ont été évaluées chez 816 patients dans trois études de phase III randomisées, en double-aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) active ayant un indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ou BASDAI) ≥ 4 malgré un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), par corticostéroïdes ou par traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Les patients dans l'étude 1 de la spondylarthrite ankylosante (étude 1 de la SA) et dans l'étude 2 de la spondylarthrite ankylosante (étude 2 de la SA) avaient un diagnostic de SA depuis une durée médiane de 2,7 à 5,8 ans. Pour ces deux études, le critère d'évaluation principal était une amélioration des critères ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) d'au moins 20% (ASAS 20) à la semaine 16.

Dans l'étude 1 de la spondylarthrite ankylosante (étude 1 de la SA), l'étude 2 de la spondylarthrite ankylosante (étude 2 de la SA) et l'étude 3 de la spondylarthrite ankylosante (étude 3 de la SA), respectivement 27,0%, 38,8% et 23,5% des patients étaient précédemment traités par un anti-TNFα et ont arrêté l'anti-TNFα en raison d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance (patients anti-TNFα-IR).

L'étude 1 de la SA (étude MEASURE 1) a évalué 371 patients, parmi lesquels 14,8% et 33,4% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir sécukinumab ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée tous les mois à partir de la semaine 8. Les patients randomisés pour recevoir le placebo, non répondeurs à la semaine 16 (traitement de secours précoce) et tous les autres patients recevant le placebo à la semaine 24 ont ensuite été traités par sécukinumab (dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée), suivie de la même dose tous les mois.

L'étude 2 de la SA (étude MEASURE 2) a évalué 219 patients, parmi lesquels 11,9% et 14,2% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir sécukinumab ont reçu une dose de 75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de la même dose tous les mois. À la semaine 16, les patients qui ont été randomisés pour recevoir le placebo à l'inclusion ont de nouveau été randomisés pour recevoir sécukinumab (75 mg ou 150 mg par voie sous-cutanée) tous les mois.

L'étude 3 de la SA (étude MEASURE 3) a évalué 226 patients, parmi lesquels 13,3% et 23,5% recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement. Les patients randomisés pour recevoir sécukinumab ont reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2 et 4, suivie de 150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée tous les mois. À la semaine 16, les patients qui ont été randomisés pour recevoir le placebo à l'inclusion, ont de nouveau été randomisés pour recevoir sécukinumab (150 mg ou 300 mg par voie sous-cutanée) tous les mois. Le critère d'évaluation principal était l'ASAS 20 à la semaine 16. Les patients étaient en aveugle pour le schéma de traitement jusqu'à la semaine 52, et l'étude s'est poursuivie jusqu'à la semaine 156.

Signes et symptômes :
Dans l'étude 2 de la SA, le traitement par 150 mg de sécukinumab a entraîné une amélioration plus importante des critères de mesure de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 16 (voir Tableau 12).

Tableau 12 Réponse clinique dans l'étude 2 de la SA à la semaine 16

Résultats (Valeur p versus placebo)	Placebo (n=74)	75 mg (n=73)	150 mg (n=72)
Réponse ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
Réponse ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
Dosage ultra-sensible de la CRP, (ratio post-inclusion/inclusion)	1,13	0,61	0,55***
ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
Rémission partielle ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
Amélioration majeure de l'ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001 ; par rapport au placebo
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie pré-définie, à l'exception des BASDAI 50 et ASDAS-CRP.
Méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria ; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; CRP : protéine C réactive ; ASDAS : Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

L'action de sécukinumab administré à une dose de 150 mg a été observée dès la semaine 1 en termes de réponse ASAS 20 et dès la semaine 2 en termes de réponse ASAS 40 (supérieure à celle du placebo) dans l'étude 2 de la SA.

Les réponses ASAS 20 étaient améliorées à la semaine 16 chez les patients naïfs d'anti-TNFα (68,2% versus 31,1% ; p<0,05) et chez les patients anti-TNFα-IR (50,0% versus 24,1% ; p<0,05) pour 150 mg de sécukinumab par rapport au placebo, respectivement.

Dans l'étude 1 de la SA et l'étude 2 de la SA, les patients traités par sécukinumab (150 mg dans l'étude 2 de la SA et les deux schémas posologiques dans l'étude 1) ont présenté une amélioration significative des signes et symptômes à la semaine 16, avec un taux de réponse comparable et une efficacité maintenue jusqu'à la semaine 52 chez les patients naïfs d'anti-TNFα et les patients anti-TNFα-IR. Dans l'étude 2 de la SA, parmi les 72 patients initialement randomisés pour recevoir 150 mg de sécukinumab, 61 patients (84,7%) étaient encore sous traitement à la semaine 52. Sur les 72 patients randomisés pour recevoir 150 mg de sécukinumab, 45 et 35 patients ont obtenu une réponse ASAS 20/40, respectivement.

Dans l'étude 3 de la SA, les patients traités avec sécukinumab (150 mg ou 300 mg) ont présenté une amélioration significative des signes et symptômes, avec des taux de réponse comparables quelle que soit la dose, qui étaient supérieurs au placebo à la semaine 16 pour le critère d'évaluation principal (ASAS 20). Globalement, le taux de réponse du groupe 300 mg était supérieur à celui du groupe 150 mg pour les critères d'évaluation secondaires. Durant la période en aveugle, les réponses ASAS 20 et ASAS 40 étaient de 69,7% et 47,6% pour le groupe 150 mg et de 74,3% et 57,4% pour le groupe 300 mg à la semaine 52, respectivement. Les réponses ASAS 20 et ASAS 40 étaient maintenues jusqu'à la semaine 156 (69,5% et 47,6% pour le groupe 150 mg *versus* 74,8% et 55,6% pour le groupe 300 mg). De meilleurs taux de réponse ont été également observés pour le groupe 300 mg pour les réponses ASAS rémission partielle (ASAS RP) à la semaine 16 et ont été maintenus jusqu'à la semaine 156. Des différences plus importantes de taux de réponses ont été observées pour le groupe 300 mg par rapport au groupe150 mg parmi les patients anti-TNFα-IR (n=36) comparés aux patients naïfs d'anti-TNFα (n=114).

Mobilité de la colonne vertébrale :
Les patients traités avec sécukinumab 150 mg ont montré une amélioration de la mobilité de la colonne vertébrale mesurée par le changement par rapport à l'état initial du BASMI à la semaine 16 pour l'étude 1 de la SA (-0,40 versus -0,12 pour le placebo ; p=0,0114) et l'étude 2 de la SA (-0,51 versus -0,22 pour le placebo ; p=0,0533). Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé :
Dans les études 1 et 2 de la SA, les patients traités par 150 mg de sécukinumab ont présenté des améliorations de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide des scores ASQoL, questionnaire de qualité de vie de la SA (p=0,001), et de la composante physique du score SF-36 (p<0,001). Les patients traités par 150 mg de sécukinumab ont également présenté des améliorations statistiquement significatives évaluées sur des critères exploratoires : de la fonction physique à l'aide du BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) en comparaison au placebo (-2,15 versus -0,68) et de la fatigue à l'aide du score FACIT-fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) en comparaison au placebo (8,10 versus 3,30). Ces améliorations étaient maintenues jusqu'à la semaine 52.

Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpAax-nr)
La sécurité et l'efficacité du sécukinumab ont été évaluées chez 555 patients dans une étude de phase III (PREVENT) randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, constituée d'une phase principale de 2 ans et d'une phase d'extension de 2 ans. Cette étude a été conduite chez des patients présentant une spondyloarthrite axiale non radiographique active (SpAax-nr) répondant aux critères de classification de l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) de spondyloarthrite axiale (SpAax) sans signes radiographiques au niveau des articulations sacro-iliaques répondant aux critères de New York modifiés pour la spondylarthrite ankylosante (SA). Les patients inclus présentaient une maladie active, définie par un Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4, une douleur rachidienne totale ≥40 sur une échelle visuelle analogique (EVA, allant de 0 à 100 mm), malgré un traitement en cours ou antérieur par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), un taux élevé de

protéine C réactive (CRP) et/ou des signes de sacro-iliite à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les patients de cette étude présentaient un diagnostic de SpAax depuis 2,1 à 3,0 ans en moyenne et 54 % des participants à l'étude étaient des femmes.

Dans l'étude PREVENT, 9,7 % des patients avaient été traités précédemment par un anti-TNFα et avaient arrêté l'anti-TNFα pour absence d'efficacité ou intolérance (patients anti-TNFα-IR).

Dans l'étude PREVENT, respectivement 9,9 % et 14,8 % des patients prenaient du MTX ou de la sulfasalazine de façon concomitante. Pendant la période en double aveugle, les patients ont reçu durant 52 semaines soit du placebo, soit le sécukinumab. Les patients randomisés dans le groupe sécukinumab ont reçu la dose de 150 mg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivie de cette même dose tous les mois, ou une injection mensuelle de 150 mg de sécukinumab. Le critère principal d'évaluation était une amélioration d'au moins 40 % du score Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 40) à la semaine 16 chez les patients naïfs d'anti-TNFα.

Signes et symptômes :
Dans l'étude PREVENT, le traitement par 150 mg de sécukinumab a conduit à des améliorations significatives des mesures d'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 16. Ces mesures incluaient l'ASAS 40, l'ASAS 5/6, le score BASDAI, le BASDAI 50, le dosage ultra-sensible de la CRP (hsCRP), l'ASAS 20 et la rémission partielle ASAS par rapport au placebo (Tableau 13). Les réponses ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Tableau 13 Réponse clinique dans l'étude PREVENT à la semaine 16

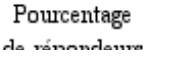
Résultats (Valeur de p versus placebo)	**Placebo**	**150 mg[1]**
Nombre de patients naïfs d'anti-TNFα randomisés	**171**	**164**
Réponse ASAS 40, %	29,2	41,5*
Nombre total de patients randomisés	**186**	**185**
Réponse ASAS 40, %	28,0	40,0*
ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
BASDAI, variation moyenne des moindres carrés par rapport à l'inclusion	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
Dosage ultra-sensible de la CRP, (ratio post-inclusion/inclusion)	0,91	0,64*
Réponse ASAS 20, %	45,7	56,8*
Rémission partielle ASAS, %	7,0	21,6*

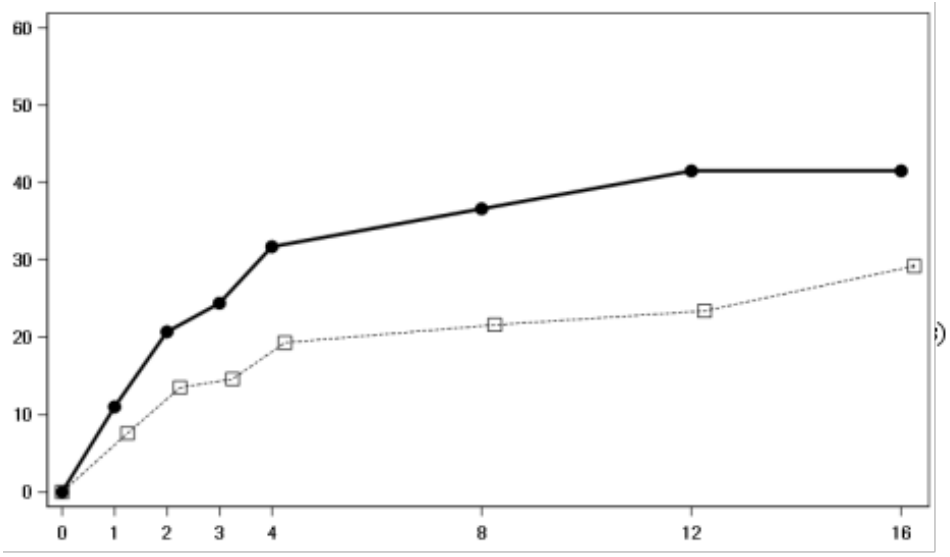
*p<0,05 versus placebo
Toutes les valeurs de p sont ajustées pour la multiplicité des tests basés sur une hiérarchie pré-définie.
Méthode d'imputation en non-réponse utilisée pour les critères d'évaluation binaires manquants.
[1]sécukinumab 150 mg s.c. aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de la même dose chaque mois

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria ; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

L'effet du sécukinumab 150 mg a été observé dès la semaine 3 sur la réponse ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNFα (supérieur au placebo) dans l'étude PREVENT. Le pourcentage de patients obtenant une réponse ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNFα à chaque visite est présenté sur la Figure 3.

Figure 3 Réponse ASAS 40 chez les patients naïfs d'anti-TNFα dans l'étude PREVENT en fonction du temps jusqu'à la semaine 16





• Sécukinumab 150 mg, dose de charge □ Placebo

Le taux de réponse ASAS 40 était également amélioré à la semaine 16 chez les patients anti-TNFα-IR avec 150 mg de sécukinumab par rapport au placebo.

Fonction physique et qualité de vie liée à l'état de santé :
La fonction physique évaluée par le BASFI des patients traités par 150 mg de sécukinumab s'est significativement améliorée dès la semaine 16 par rapport aux patients traités par placebo (semaine 16 : -1,75 versus -1,01 ; p<0,05). Les patients traités par sécukinumab ont rapporté, par rapport aux patients traités par placebo, des améliorations significatives dès la semaine 16, de la qualité de vie liée à l'état de santé mesurée par l'ASQoL (variation de la moyenne des moindres carrés à la semaine 16 : -3,45 versus -1,84 ; p<0,05) et du score SF-36 composante physique (SF-36 PCS) (variation moyenne des moindres carrés à la semaine 16 : 5,71 versus 2,93 ; p<0,05). Ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.
Mobilité rachidienne :
La mobilité rachidienne a été évaluée par le BASMI jusqu'à la semaine 16. Des améliorations numériquement supérieures ont été observées chez les patients traités par le sécukinumab par rapport aux patients traités par placebo aux semaines 4, 8, 12 et 16.

Inhibition de l'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) :
Les signes d'inflammation ont été évalués par IRM à l'inclusion et à la semaine 16 et ont été rapportés comme la variation par rapport à l'inclusion du score de Berlin de l'œdème des articulations sacro-iliaques, du score ASspiMRI-a et du score de Berlin du rachis. Une réduction des signes d'inflammation au niveau des articulations sacro-iliaques et du rachis a été observée chez les patients traités par sécukinumab. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du score de Berlin de l'œdème des articulations sacro-iliaques était de -1,68 pour les patients traités par 150 mg de sécukinumab (n = 180) versus -0,39 pour les patients traités par placebo (n = 174) (p<0,05).

Population pédiatrique

Psoriasis en plaques de l'enfant
Il a été démontré que le sécukinumab améliore les signes et symptômes ainsi que la qualité de vie liée à la santé des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant un psoriasis en plaques (voir Tableaux 15 et 17).

Psoriasis en plaques sévère
La sécurité et l'efficacité du sécukinumab ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et étanercept, chez des patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans présentant un psoriasis en plaques sévère, défini par un score PASI ≥20, un score IGA (version 2011) de 4 et une surface corporelle atteinte ≥10 %, qui étaient candidats à un traitement systémique. Environ 43 % des patients avaient été précédemment exposés à la photothérapie, 53 % à un traitement systémique conventionnel, 3 % à un traitement biologique, et 9 % présentaient un rhumatisme psoriasique concomitant.

L'étude pédiatrique sur le psoriasis 1 a évalué 162 patients randomisés pour recevoir le sécukinumab à dose faible (75 mg pour un poids corporel <50 kg ou 150 mg pour un poids corporel ≥50 kg), le sécukinumab à dose élevée (75 mg pour un poids corporel <25 kg, 150 mg pour un poids corporel compris entre ≥25 kg et <50 kg, ou 300 mg pour un poids corporel ≥50 kg), ou un placebo aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose toutes les 4 semaines, ou de l'étanercept. Les patients randomisés dans le groupe étanercept ont reçu 0,8 mg/kg par semaine (jusqu'à un maximum de 50 mg). La distribution des patients par poids et âge lors de la randomisation est décrite dans le Tableau 14.

Tableau 14 Distribution des patients par poids et âge pour l'étude pédiatrique 1 sur le psoriasis

Strate de randomisation	Description	Sécukinumab à dose faible n=40	Sécukinumab à dose élevée n=40	Placebo n=41	Étanercept n=41	Total N=162
Âge	6-<12 ans	8	9	10	10	37
	≥12-<18 ans	32	31	31	31	125
Poids	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25-<50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

Les patients randomisés pour recevoir le placebo qui ne répondaient pas à la semaine 12 sont passés dans le groupe traité par le sécukinumab à dose faible ou à dose élevée (dose basée sur le groupe de poids corporel) et ont reçu le médicament à l'étude aux semaines 12, 13, 14 et 15, puis la même dose toutes les 4 semaines à partir de la semaine 16. Les 2 critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et une réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » (0 ou 1) à la semaine 12.

Pendant la période contrôlée versus placebo de 12 semaines, l'efficacité des doses faible et élevée de sécukinumab était comparable en ce qui concerne les 2 critères d'évaluation principaux. Les estimations des odds ratio favorables aux deux doses de sécukinumab étaient statistiquement significatives à la fois pour les réponses PASI 75 et IGA (version 2011) 0 ou 1.

L'efficacité et la sécurité ont été évaluées chez tous les patients pendant les 52 semaines suivant la première administration. La proportion de patients ayant obtenu des réponses PASI 75 et IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » (0 ou 1) montrait une différence entre les groupes traités par le sécukinumab et ceux traités par placebo lors de la première visite post-inclusion à la semaine 4, la différence devenant plus marquée à la semaine 12. La réponse a été maintenue tout au long de la période de 52 semaines (voir Tableau 15). L'amélioration des taux de réponse PASI 50, 90, 100 et du score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) de 0 ou 1 a également été maintenue tout au long de la période de 52 semaines.

De plus, les taux de réponse PASI 75, IGA 0 ou 1, PASI 90 aux semaines 12 et 52 pour les patients recevant le sécukinumab à dose faible et à dose élevée étaient supérieurs aux taux observés chez les patients traités par l'étanercept (voir Tableau 15).

Au-delà de la semaine 12, l'efficacité de la dose faible et de la dose élevée de sécukinumab était comparable, bien que l'efficacité de la dose élevée soit supérieure pour les patients ≥50 kg. Les profils de sécurité de la dose faible et de la dose élevée étaient comparables et identiques au profil de sécurité rapporté chez les patients adultes.

Tableau 15 Résumé de la réponse clinique dans le psoriasis sévère de l'enfant aux semaines 12 et 52 (étude pédiatrique 1 sur le psoriasis)*

Critère de réponse	Comparaison de traitements 'test' vs. 'contrôle'	'test' n**/m (%)	'contrôle' n**/m (%)	Estimation de l'odds ratio (IC à 95 %)	Valeur p
À la semaine 12* **					
PASI 75	sécukinumab dose faible vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08 ; 114,66)	<0.0001
	sécukinumab dose élevée vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31 ; 98,93)	<0.0001
	sécukinumab dose faible vs. étanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73 ; 7,38)	
	sécukinumab dose élevée vs. étanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64 ; 6,07)	
IGA 0/1	sécukinumab dose faible vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02 ; 538,64)	<0.0001
	sécukinumab dose élevée vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48 ; 329,52)	<0.0001
	sécukinumab dose faible vs. étanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60 ; 13,42)	
	sécukinumab dose élevée vs. étanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05 ; 8,13)	
PASI 90	sécukinumab dose faible vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83 ; 6395,22)	<0.0001
	sécukinumab dose élevée vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22 ; 4850,13)	<0.0001
	sécukinumab dose faible vs. étanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34 ; 23,19)	
	sécukinumab dose élevée vs. étanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82 ; 16,75)	
À la semaine 52					
PASI 75	sécukinumab dose faible vs. étanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91 ; 12,52)	
	sécukinumab dose élevée vs. étanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90 ; 12,39)	
IGA 0/1	sécukinumab dose faible vs. étanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73 ; 5,77)	
	sécukinumab dose élevée vs. étanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81 ; 6,62)	
PASI 90	sécukinumab dose faible vs. étanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02 ; 8,38)	
	sécukinumab dose élevée vs. étanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27 ; 11,61)	

* méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les valeurs manquantes
** n est le nombre de répondeurs, m = nombre de patients évaluables
*** fenêtre de visite étendue à la semaine 12
L'odds ratio, l'intervalle de confiance à 95 % et la valeur p proviennent d'un modèle de régression logistique exacte avec le groupe de traitement, la catégorie de poids corporel à l'inclusion et la catégorie d'âge comme facteurs

Une proportion supérieure de patients pédiatriques traités par le sécukinumab a rapporté une amélioration de la qualité de vie liée à la santé mesurée par un score CDLQI de 0 ou 1 par rapport au placebo à la semaine 12 (dose faible 44,7 %, dose élevée 50 %, placebo 15 %). Au cours du temps et jusqu'à la semaine 52 incluse, cette proportion de patients était numériquement supérieure dans les deux groupes sécukinumab par rapport au groupe étanercept (dose faible 60,6 %, dose élevée 66,7 %, étanercept 44,4 %).

Psoriasis en plaques modéré à sévère
L'efficacité du sécukinumab dans le traitement des patients pédiatriques présentant un psoriasis en plaques modéré était prédite sur la base de l'efficacité et de la relation réponse-exposition démontrées chez des patients adultes présentant un psoriasis modéré à sévère, et des similitudes d'évolution de la maladie, de physiopathologie et d'effet du médicament chez les patients adultes et pédiatriques aux mêmes niveaux d'exposition.

De plus, la sécurité et l'efficacité du sécukinumab ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, menée en ouvert, à deux bras, en groupes parallèles, chez des patients pédiatriques âgés de 6 à <18 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère, défini par un score PASI ≥12, un score IGA (version 2011) ≥3 et une surface corporelle atteinte ≥10 %, et qui étaient candidats à un traitement systémique.

L'étude pédiatrique 2 sur le psoriasis a évalué 84 patients randomisés pour recevoir le sécukinumab à dose faible (75 mg pour un poids corporel <50 kg ou 150 mg pour un poids corporel ≥50 kg) ou à dose élevée (75 mg pour un poids corporel <25 kg, 150 mg pour un poids corporel compris entre ≥25 kg et <50 kg, ou 300 mg pour un poids corporel ≥50 kg) aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis la même dose toutes les 4 semaines. La distribution des patients par poids et âge lors de la randomisation est décrite dans le Tableau 16.

Tableau 16 Distribution des patients par poids et âge pour l'étude pédiatrique 2 sur le psoriasis

Sous-groupes	Description	Sécukinumab à dose faible n=42	Sécukinumab à dose élevée n=42	Total N=84
Âge	6-<12 ans	17	16	33
	≥12-<18 ans	25	26	51
Poids	<25 kg	4	4	8
	≥25-<50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

Les 2 critères principaux d'évaluation étaient la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 et une réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » (0 ou 1) à la semaine 12.

L'efficacité de la dose faible et de la dose élevée de sécukinumab était comparable et montrait une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo historique pour les 2 critères principaux d'évaluation. La probabilité postérieure estimée d'effet positif du traitement était de 100 %.

L'efficacité a été évaluée chez les patients sur une période de 52 semaines après la première administration. Une efficacité (définie par une réponse PASI 75 et une réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » [0 ou 1]) a été observée dès la première visite post-inclusion à la semaine 2, et la proportion de patients obtenant une réponse PASI 75 et une réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » (0 ou 1) a augmenté jusqu'à la semaine 24 et a été maintenue jusqu'à la semaine 52. Une amélioration du PASI 90 et du PASI 100 a également été observée à la semaine 12, a augmenté jusqu'à la semaine 24 et a été maintenue jusqu'à la semaine 52 (voir tableau 17).

Les profils de sécurité de la dose faible et de la dose élevée étaient comparables et identiques au profil de sécurité rapporté chez les patients adultes.

Tableau 17 Résumé de la réponse clinique dans le psoriasis modéré à sévère de l'enfant aux semaines 12 et 52 (étude pédiatrique 2 sur le psoriasis)*

	Semaine 12		Semaine 52	
	Sécukinumab à dose faible	Sécukinumab à dose élevée	Sécukinumab à dose faible	Sécukinumab à dose élevée
Nombre de patients	42	42	42	42
Réponse PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Réponse IGA (version 2011) de type « blanchi » ou « presque blanchi » n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Réponse PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Réponse PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)
* méthode d'imputation en non-réponse (NRI) utilisée pour les valeurs manquantes				

Ces résultats obtenus dans la population pédiatrique présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère ont confirmé les hypothèses prédictives basées sur l'efficacité et la relation réponse-exposition chez les patients adultes, mentionnées ci-dessus.

Dans le groupe ayant reçu la dose faible, respectivement 50 % et 70,7 % des patients ont obtenu un score CDLQI de 0 ou 1 aux semaines 12 et 52. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, respectivement 61,9 % et 70,3 % ont obtenu un score CDLQI de 0 ou 1 aux semaines 12 et 52.

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)

Arthrite juvénile liée à l'enthésite (AJI liée à l'enthésite) et arthrite juvénile psoriasique (AJI psoriasique)
L'efficacité et la sécurité d'emploi du sécukinumab ont été évaluées chez 86 patients dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, en 3 périodes, dépendante de la survenue ou non de rechute de la maladie, conduite chez des patients âgés de 2 à moins de 18 ans, présentant une arthrite juvénile active liée à l'enthésite ou une arthrite juvénile psoriasique active, diagnostiquée selon les critères de classification modifiés des AJI de la Ligue internationale des associations de rhumatologie (*International League of Associations for Rheumatology*,

ILAR). L'étude comprenait une période en ouvert (Période 1) au cours de laquelle tous les patients recevaient le sécukinumab jusqu'à la semaine 12. Les patients démontrant une réponse JIA ACR 30 (ACR pédiatrique) à la semaine 12 entraient dans la période en double aveugle (Période 2) et étaient randomisés selon un rapport de 1 :1 pour poursuivre le traitement par sécukinumab ou pour débuter un traitement par placebo (période de retrait du traitement randomisé) jusqu'à la semaine 104 ou jusqu'à la survenue d'une rechute. Les patients qui développaient une rechute entraient alors dans une période de traitement en ouvert par le sécukinumab jusqu'à la semaine 104 (Période 3).

Les sous-types d'AJI observés à l'inclusion étaient : 60,5 % d'arthrite juvénile liée à l'enthésite et 39,5 % d'arthrite juvénile psoriasique, qui présentaient une réponse insuffisante ou une intolérance à au moins un traitement de fond antirhumatismal (DMARDs) et à au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). A l'inclusion, une utilisation de MTX a été rapportée chez 65,1 % des patients ; (63,5 % [33/52] des patients présentant une AJI liée à l'enthésite et 67,6 % [23/34] des patients présentant une AJI psoriasique). Douze des 52 patients présentant une AJI liée à l'enthésite ont reçu un traitement concomitant par la sulfasalazine (23,1 %). Les patients avec un poids corporel à l'inclusion inférieur à 50 kg (n = 30) ont reçu une dose de 75 mg et les patients avec un poids corporel supérieur ou égal à 50 kg (n = 56) ont reçu une dose de 150 mg. L'âge à l'inclusion était compris entre 2 et 17 ans, avec 3 patients entre 2 et moins de 6 ans, 22 patients entre 6 et moins de 12 ans et 61 patients entre 12 et moins de 18 ans. A l'inclusion, le score JADAS-27 (score d'activité de la maladie de l'arthrite juvénile pour 27 articulations - Juvenile Arthritis Disease Activity Score) était de 15,1 (ET : 7,1).

Le critère principal d'évaluation était le délai de survenue d'une rechute au cours de la période de retrait du traitement randomisé (Période 2). Une rechute de la maladie était définie comme une aggravation supérieure ou égale à 30 % d'au moins trois des six critères de réponse JIA ACR et une amélioration supérieure ou égale à 30 % au maximum à l'un des six critères de réponse JIA ACR avec au minimum deux articulations actives.

À la fin de la Période 1, 75 des 86 patients (87,2 %) ont montré une réponse JIA ACR 30 et sont alors entrés dans la Période 2.

L'étude a atteint son critère principal d'évaluation en démontrant un allongement statistiquement significatif du délai de survenue d'une rechute de la maladie chez les patients traités par le sécukinumab *versus* placebo dans la Période 2. Le risque de rechute a été réduit de 72 % chez les patients sous sécukinumab par rapport aux patients sous placebo dans la Période 2 (*hazard ratio* = 0,28, IC à 95 % : 0,13 à 0,63, $p < 0,001$) (Figure 4 et Tableau 18). Au cours de la Période 2, un total de 21 patients dans le groupe placebo a développé une rechute de la maladie (11 patients présentant une AJI psoriasique et 10 patients présentant une AJI liée à l'enthésite) par rapport à 10 patients dans le groupe sécukinumab (4 patients présentant une AJI psoriasique et 6 patients présentant une AJI liée à l'enthésite).

Figure 4 Estimations de Kaplan-Meier du délai de survenue d'une rechute de la maladie dans la Période 2

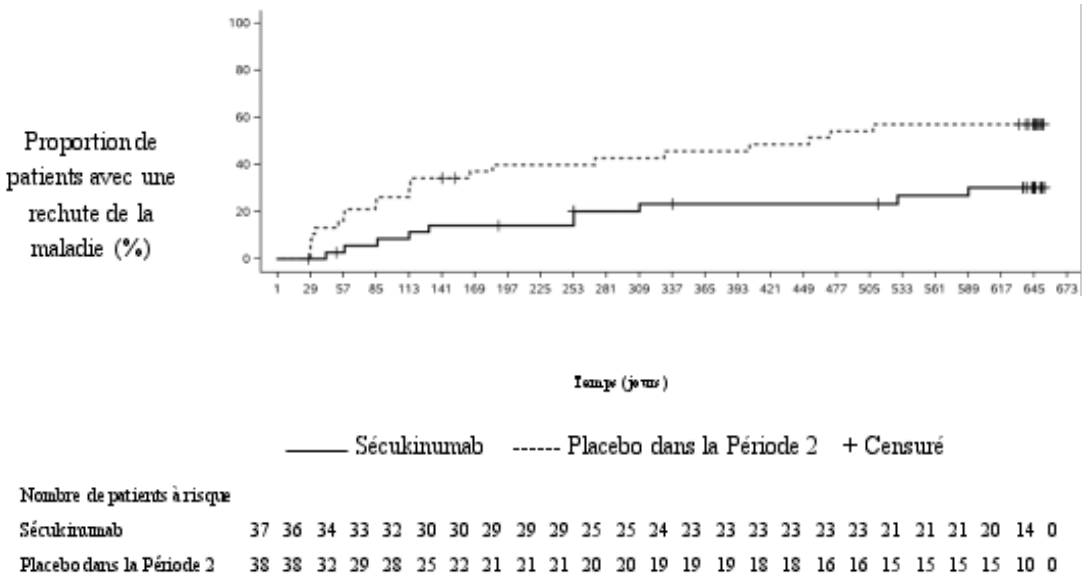
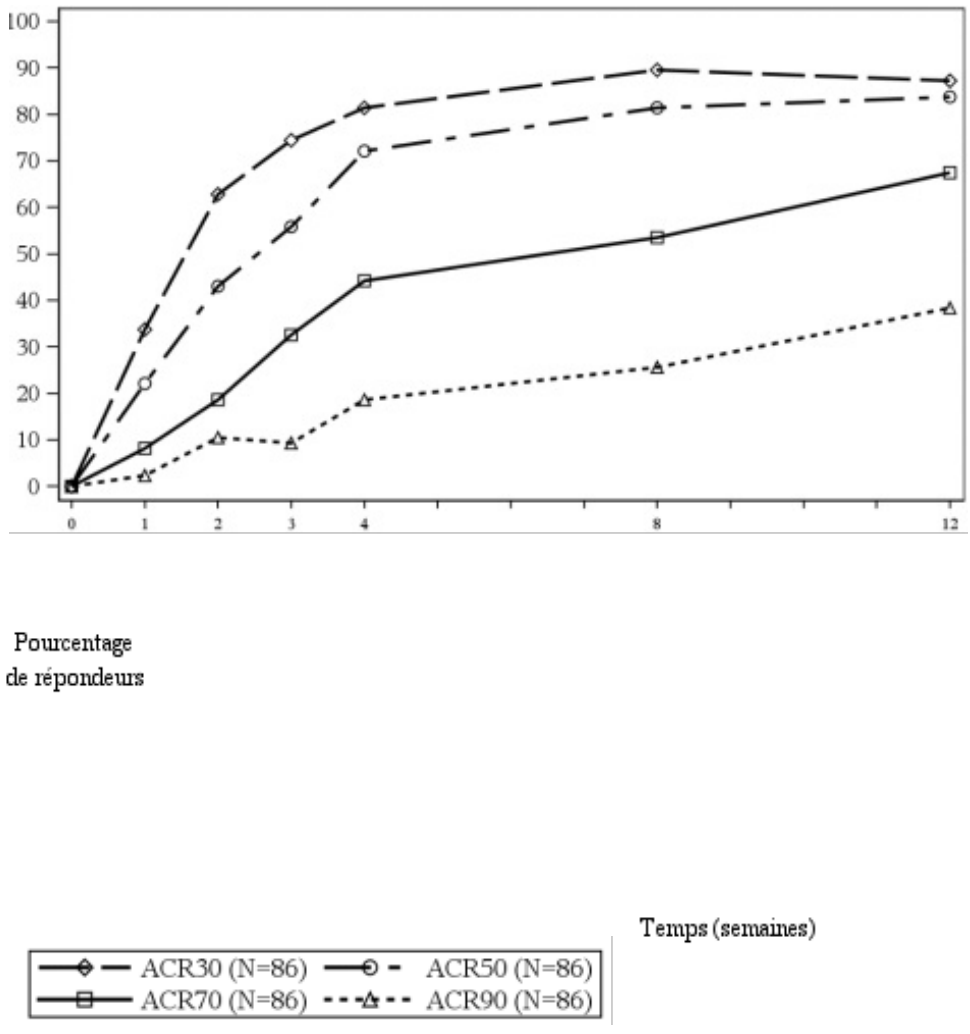


Tableau 18 Analyse de survie du délai de survenue d'une rechute de la maladie – Période 2

	Sécukinumab (N = 37)	**Placebo dans la Période 2** (N = 38)
Nombre de rechutes à la fin de la Période 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Estimations de Kaplan-Meier :		
Médiane, en jours (IC à 95 %)	NC (NC ; NC)	453,0 (114,0 ; NC)
Taux sans rechute à 6 mois (IC à 95 %)	85,8 (69,2 ; 93,8)	60,1 (42,7 ; 73,7)
Taux sans rechute à 12 mois (IC à 95 %)	76,7 (58,7 ; 87,6)	54,3 (37,1 ; 68,7)
Taux sans rechute à 18 mois (IC à 95 %)	73,2 (54,6 ; 85,1)	42,9 (26,7 ; 58,1)
***Hazard ratio versus* placebo :** estimation (IC à 95 %)	0,28 (0,13 ; 0,63)	
Valeur de *p* au test du *log-rank* stratifié	< 0,001**	
L'analyse a été conduite sur tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude au cours de la Période 2. Sécukinumab : tous les patients n'ayant pas pris de placebo. Placebo dans la Période 2 : tous les patients ayant pris du placebo dans la Période 2 et du sécukinumab au cours d'une/d'autres période/s. NC = non calculable. ** = différence statistiquement significative au seuil de signification unilatéral de 0,025.		

Au cours de la Période 1 en ouvert, tous les patients ont reçu le sécukinumab jusqu'à la semaine 12. À la semaine 12, 83,7 %, 67,4 % et 38,4 % des enfants étaient respectivement répondeurs JIA ACR 50, 70 et 90 (Figure 5). L'action de sécukinumab a été observée dès la semaine 1. À la semaine 12, le score JADAS-27 était de 4,64 (ET : 4,73) et la diminution moyenne du score JADAS-27 par rapport à l'inclusion était de - 10,487 (ET : 7,23).

Figure 5 Réponse JIA ACR 30/50/70/90 chez les sujets traités jusqu'à la semaine 12 dans la Période 1*



*une imputation des non-répondeurs a été utilisée pour gérer les valeurs manquantes

Les données dans le groupe d'âge de 2 à moins de 6 ans n'ont pas permis de conclure du fait du faible nombre de patients en dessous de 6 ans inclus dans l'étude.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cosentyx dans le psoriasis en plaques chez des enfants âgés de moins de 6 ans et dans l'arthrite chronique idiopathique chez les enfants de la naissance à moins de 2 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La plupart des propriétés pharmacocinétiques observées chez les patients atteints de psoriasis en plaques, de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante étaient similaires.

Absorption

Après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 300 mg en solution chez des volontaires sains, le sécukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de 43,2 ± 10,4 µg/ml, 2 à 14 jours après l'administration.

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, après administration unique par voie sous-cutanée d'une dose de 150 mg ou 300 mg chez des patients atteints de psoriasis en plaques, le sécukinumab a atteint des concentrations sériques maximales de 13,7 ± 4,8 µg/ml et 27,3 ± 9,5 µg/ml, respectivement, 5 à 6 jours après l'administration.

Après l'administration hebdomadaire initiale durant le premier mois, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale allait de 31 à 34 jours, selon l'analyse pharmacocinétique de population.

Sur la base de données simulées, les concentrations maximales à l'état d'équilibre ($C_{max,ss}$) après administration par voie sous-cutanée de 150 mg ou de 300 mg étaient de 27,6 µg/ml et 55,2 µg/ml, respectivement. L'analyse pharmacocinétique de population suggère que l'état d'équilibre est atteint après 20 semaines avec un schéma d'administration mensuel.

Après administration mensuelle répétée durant la phase d'entretien, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que les patients présentaient des concentrations sériques maximales et des aires sous la courbe (ASC) deux fois plus élevées que celles observées après administration unique.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que le sécukinumab était absorbé avec une biodisponibilité absolue moyenne de 73 % chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Sur l'ensemble des études, des biodisponibilités absolues allant de 60 à 77 % ont été calculées.

La biodisponibilité du sécukinumab chez les patients atteints de RP était de 85% sur la base du modèle pharmacocinétique de la population.

Après une administration unique par voie sous-cutanée de 300 mg de solution injectable en seringue préremplie chez des patients présentant un psoriasis en plaques, l'exposition systémique au sécukinumab a été similaire à celle observée précédemment avec deux injections de 150 mg.

Après une administration par voie sous-cutanée de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 puis de 300 mg toutes les 2 semaines, à la semaine 16, la concentration minimale moyenne ± ET du sécukinumab à l'état d'équilibre était d'environ 55,1 ± 26,7 µg/ml et 58,1 ± 30,1 µg/ml dans l'étude HS 1 et dans l'étude HS 2, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution moyen pendant la phase finale (V_z) après administration unique par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis en plaques variait de 7,10 à 8,60 litres, ce qui semble indiquer que le sécukinumab subit une distribution limitée vers les compartiments périphériques.

Biotransformation

Les IgG sont essentiellement éliminées par catabolisme intracellulaire, à la suite d'une endocytose en phase liquide ou médiée par récepteur.

Élimination

La clairance (Cl) systémique moyenne après une administration unique par voie intraveineuse chez des patients atteints de psoriasis en plaques allait de 0,13 à 0,36 l/jour. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance (Cl) systémique moyenne était de 0,19 l/jour chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Le sexe n'avait pas d'influence sur la Cl. La clairance était indépendante de la dose et du temps.

La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de population, était de 27 jours chez les patients atteints de psoriasis en plaques, avec des extrêmes allant de 18 à 46 jours dans l'ensemble des études portant sur le psoriasis avec administration par voie intraveineuse.

Dans une analyse pharmacocinétique de population, la Cl systémique moyenne après une administration par voie sous-cutanée de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 puis de 300 mg toutes les 2 semaines chez des patients présentant une hidradénite suppurée était de 0,26 l/jour.

La demi-vie d'élimination moyenne, estimée d'après l'analyse pharmacocinétique de population, était de 23 jours chez les patients présentant une hidradénite suppurée.

Linéarité/non-linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques après administration unique et multiple de sécukinumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques ont été déterminés dans le cadre de plusieurs études, avec des doses administrées par voie intraveineuse allant de 1 x 0,3 mg/kg à 3 x 10 mg/kg et des doses administrées par voie sous-cutanée allant de 1 x 25 mg à des doses multiples de 300 mg. L'exposition était proportionnelle à la dose pour tous les schémas d'administration.

Populations particulières

Patients âgés

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, avec un nombre limité de patients âgés (n=71 pour un âge ≥65 ans et n=7 pour un âge ≥75 ans) la clairance était similaire chez les patients âgés et chez les patients de moins de 65 ans.

Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique. L'élimination rénale de sécukinumab intact, anticorps monoclonal de type IgG, est supposée être faible et d'importance mineure. Les IgG sont principalement éliminées par catabolisme et une insuffisance hépatique ne devrait pas influer sur la clairance de sécukinumab.

Impact du poids sur la pharmacocinétique
La clairance et le volume de distribution du sécukinumab augmentent avec le poids corporel.

Population pédiatrique
Psoriasis en plaques
Dans deux études pédiatriques regroupées, le sécukinumab a été administré à des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère (âgés de 6 à moins de 18 ans) selon le schéma posologique recommandé chez l'enfant. À la semaine 24, les patients pesant ≥25 et <50 kg présentaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre ± ET de 19,8 ± 6,96 µg/ml (n=24) après une dose de 75 mg de sécukinumab et les patients pesant ≥50 kg présentaient une concentration minimale moyenne ± ET de 27,3 ± 10,1 µg/ml (n=36) après une dose de 150 mg de sécukinumab. La concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre ± ET chez les patients pesant <25 kg (n=8) était de 32,6 ± 10,8 µg/ml à la semaine 24 après une dose de 75 mg.

Arthrite juvénile idiopathique
Dans une étude pédiatrique, le sécukinumab a été administré à des patients présentant une AJI liée à l'enthésite ou une AJI psoriasique (âgés de 2 à moins de 18 ans) selon le schéma posologique recommandé chez l'enfant. À la semaine 24, les patients pesant moins de 50 kg et les patients pesant 50 kg ou plus présentaient une concentration minimale moyenne à l'état d'équilibre ± ET de 25,2 ± 5,45 µg/ml (n = 10) et 27,9 ± 9,57 µg/ml (n = 19) respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles, de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur la reproduction, ou de réactivité croisée tissulaire n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (adulte ou enfant).

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du sécukinumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tréhalose dihydraté
Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Méthionine
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans
Si nécessaire, Cosentyx peut être conservé en dehors du réfrigérateur, une seule fois, jusqu’à 4 jours à température ambiante, sans dépasser 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie se présente dans une seringue en verre préremplie de 1 ml, munie d'un bouchon-piston recouvert d'un caoutchouc en bromobutyle, d'une aiguille sertie de 27G x ½″ et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc styrène-butadiène assemblés dans un dispositif de protection automatique de l'aiguille en polycarbonate.

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie est disponible en conditionnements unitaires de 1 ou 2 seringue(s) préremplie(s) et en conditionnements multiples contenant 6 seringues préremplies (3 boîtes de 2).

Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie

Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie se présente dans une seringue en verre préremplie de 2,25 ml, munie d'un bouchon-piston recouvert d'un caoutchouc en bromobutyle, d'une aiguille sertie de 27G x ½″ et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc polyisoprène synthétique assemblés dans un dispositif de protection automatique de l'aiguille en polycarbonate.

Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie est disponible en conditionnements unitaires de 1 seringue préremplie et en conditionnements multiples contenant 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1).

Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli se présente dans une seringue préremplie à usage unique assemblée dans un stylo de forme triangulaire comportant une fenêtre transparente et une étiquette. La seringue préremplie se trouvant à l'intérieur du stylo est une seringue en verre de 1 ml munie d'un bouchon-piston recouvert d'un caoutchouc en bromobutyle, d'une aiguille sertie de 27G x ½″ et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc styrène-butadiène.

Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli est disponible en conditionnements unitaires de 1 ou 2 stylo(s) prérempli(s) et en conditionnements multiples contenant 6 stylos préremplis (3 boîtes de 2).

Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli

Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli se présente dans une seringue préremplie à usage unique assemblée dans un stylo de forme carrée comportant une fenêtre transparente et une étiquette. La seringue préremplie se trouvant à l'intérieur du stylo est une seringue en verre de 2,25 ml munie d'un bouchon-piston recouvert d'un caoutchouc en bromobutyle, d'une aiguille sertie de 27G x ½″ et d'un protège-aiguille rigide en caoutchouc polyisoprène synthétique.

Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli est disponible en conditionnements unitaires de 1 stylo prérempli et en conditionnements multiples contenant 3 stylos préremplis (3 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans une seringue préremplie à usage unique et individuel.
La seringue doit être sortie du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.

Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie

Cosentyx 300 mg solution injectable se présente dans une seringue préremplie à usage unique et individuel.
La seringue doit être sortie du réfrigérateur 30-45 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.

Cosentyx 150 mg solution injectable en stylo prérempli

Cosentyx 150 mg solution injectable se présente dans un stylo prérempli à usage unique et individuel.
Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 20 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.

Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli

Cosentyx 300 mg solution injectable se présente dans un stylo prérempli à usage unique et individuel.
Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 30-45 minutes avant l'injection afin de l'amener à température ambiante.

Avant toute utilisation, il est recommandé d'inspecter visuellement le contenu de la seringue préremplie ou du stylo prérempli. Le liquide doit être limpide. Sa couleur peut varier d'incolore à jaune pâle. Une petite bulle d'air peut être présente, ce qui est normal. Ne pas utiliser si le liquide présente des particules clairement visibles, un aspect trouble ou une coloration nettement brune. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/14/980/002
EU/1/14/980/003
EU/1/14/980/006

Cosentyx 300 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/14/980/008-009

Cosentyx150 mg solution injectable en stylo prérempli

EU/1/14/980/004
EU/1/14/980/005
EU/1/14/980/007

Cosentyx 300 mg solution injectable en stylo prérempli

EU/1/14/980/010-011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 janvier 2015
Date du dernier renouvellement : 03 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16.10.2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.