



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Aout 2016

Médicament	sécukinumab (Cosentyx)
Indication	Le traitement de la polyarthrite psoriasique évolutive, en monothérapie ou avec le méthotrexate, chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un traitement antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM).
Demande d'inscription	[Redacted content]
Forme pharmaceutique	Solution à 150 mg/ml pour injection sous-cutanée dans une seringue ou un stylo injecteur prérempli
Date de l'avis de conformité	Le 20 avril 2016
Fabricant(s)	Novartis Pharmaceuticals Canada inc.

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

La polyarthrite psoriasique (PP) est une maladie hétérogène aux traits cliniques multiples et variables d'une personne à une autre. La présentation clinique peut être celle d'une polyarthrite chronique périphérique, mais il peut y avoir également des manifestations cutanées et unguéales, une atteinte axiale, une dactylite et une enthésite, des signes que la maladie ne touche pas que les articulations^{1,2}. La prévalence de la PP serait la même que celle de la polyarthrite rhumatoïde³, elle est estimée de 0,3 % à 1 % de la population¹. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM, méthotrexate [MTX], sulfasalazine et léflunomide), les immunosuppresseurs (cyclosporine), les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF alpha, étanercept, infliximab, golimumab, adalimumab et certolizumab), l'ustékinumab (anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG1 kappa dirigé contre les interleukines 12 et 23) et l'aprémilast (petite molécule de la classe des inhibiteurs de l'activité enzymatique de la phosphodiesterase 4 [PDE4]) sont les médicaments employés habituellement dans le traitement de la PP⁴.

Le sécukinumab (SEC) est un anticorps monoclonal IgG1 kappa entièrement humain qui se lie sélectivement à l'interleukine 17A (IL-17A), cytokine naturelle qui participe à la réaction inflammatoire et immunitaire normale, et la neutralise. Le taux sanguin d'IL-17A s'élève chez les personnes atteintes de PP. Le SEC est dirigé contre l'IL-17A et empêche son interaction avec le récepteur de l'IL-17⁵. L'avis de conformité délivré par Santé Canada précise que le médicament est d'usage autorisé dans le traitement de la PP évolutive chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un traitement ARMM. Il peut être utilisé seul ou avec le MTX⁵. La posologie recommandée par Santé Canada est de 150 mg en injection sous-cutanée les semaines 0, 1, 2 et 3, puis d'une dose mensuelle à compter de la semaine 4. Dans le traitement de la PP qui accompagne un psoriasis en plaques modéré ou grave, la posologie recommandée dans le traitement du psoriasis en plaques prévaut : 300 mg en injection sous-cutanée les semaines 0, 1, 2 et 3, puis une dose mensuelle à compter de la semaine 4. Si le patient n'a pas répondu suffisamment à un anti-TNF alpha et que la PP continue d'évoluer, il faudrait envisager la dose de 300 mg⁵.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du SEC (Cosentyx), à la posologie recommandée, dans le traitement de la PP évolutive chez l'adulte.

Indication à l'étude
Le traitement de la polyarthrite psoriasique évolutive chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un traitement antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). Cosentyx peut être utilisé seul ou avec le méthotrexate.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
[REDACTED]

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques de phase 3, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, comparatifs avec placebo, parrainés par le fabricant (FUTURE 1 [N = 606] et FUTURE 2 [N = 397]) satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Les participants présentent des symptômes de PP modérée ou grave depuis six mois à tout le moins. Les patients qui n'ont pas bien répondu à un anti-TNF alpha comptent pour 29 % des participants de l'étude FUTURE 1 et 37 % des participants de l'étude FUTURE 2. L'étude de supériorité FUTURE 1 comporte trois groupes et évalue l'efficacité et l'innocuité du SEC aux doses de 150 mg et de 75 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines, comparativement au placebo, alors que l'étude de supériorité FUTURE 2 compte quatre groupes et évalue l'efficacité et l'innocuité du SEC à raison de 300 mg, de 150 mg et de 75 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines comparativement au placebo. La proportion de patients de chacun des groupes d'intervention qui manifestent une réponse ACR20 (critères de l'American College of Rheumatology) la semaine 24 est le principal résultat d'intérêt dans la détermination de l'efficacité. Cette réponse correspond à une amélioration minimale de 20 % par rapport à l'état initial quant au nombre d'articulations enflées et d'articulations douloureuses et quant à trois des cinq critères ACR. La semaine 16 (consultation 8), les patients sont classés comme ayant répondu au traitement (diminution minimale de 20 % du nombre d'articulations douloureuses et d'articulations enflées) ou comme n'ayant pas répondu au traitement. Dans l'étude FUTURE 1, les patients du groupe du placebo manifestant une réponse demeurent dans ce groupe jusqu'à la semaine 24. À ce moment, ces patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du SEC à la dose de 75 mg toutes les 4 semaines et du SEC à la dose de 150 mg toutes les 4 semaines. Les patients du groupe du placebo qui ne répondent pas la semaine 16 sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du SEC à la dose de 75 mg toutes les 4 semaines et du SEC à la dose de 150 mg toutes les 4 semaines. Dans l'étude FUTURE 2, les patients du groupe du placebo qui ne répondent pas sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du SEC à la dose de 150 mg toutes les 4 semaines et du SEC à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines, tandis que les patients de ce groupe manifestant une réponse y demeurent jusqu'à la semaine 24. À ce moment, ces patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes du SEC à la dose de 150 mg toutes les 4 semaines et du SEC à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines, qu'ils manifestent une réponse ou pas. Dans cet essai clinique, ni les chercheurs ni les

patients ne connaissent la dose administrée avant l'analyse de la semaine 52. Seules les doses de 150 mg et de 300 mg sont des doses autorisées par Santé Canada dans le traitement de la PP évolutive; donc, le présent rapport ne prend en considération que ces doses.

Nous n'avons pas relevé dans la documentation scientifique d'essais cliniques comparant directement le SEC à d'autres biomédicaments modificateurs de la maladie. La stratégie de répartition aléatoire des deux essais cliniques est appropriée, les groupes d'intervention étant en général semblables au début de l'étude. Les abandons de traitement avant la semaine 24, des patients qui ont la possibilité de passer au traitement à l'étude et des patients qui cessent le traitement, sont en proportion respective de 69 % et de 66 % des patients prenant le placebo dans les études FUTURE 1 et FUTURE 2. Ainsi, une importante partie des données sur les résultats de la semaine 24 découlent de l'imputation conformément à l'analyse selon l'intention de traiter. Par conséquent, les constats des études au-delà de la semaine 16 sont teintés d'une grande incertitude. Des analyses de sous-groupes formés en fonction de l'utilisation antérieure d'un anti-TNF alpha sont effectuées, mais pas d'analyses de sous-groupes en fonction de la gravité de la maladie. La portée statistique des résultats est évaluée selon une démarche d'analyse hiérarchique de certains résultats sur l'efficacité (réponse ACR20 la semaine 24, indice Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 75 et indice PASI 90 la semaine 24, variation du score initial DAS 28-CRP [Disease Activity Score et du taux de protéine C réactive] la semaine 24, la variation de la note initiale au sommaire de l'état physique du questionnaire Short Form 36 Health Survey [SF-36] la semaine 24, la variation de la note initiale du Health Assessment Questionnaire–Disability Index [HAQ-DI] la semaine 24, la réponse ACR50 la semaine 24 et la variation du score initial van der Heijde modified total Sharp score [vdH-mTSS] la semaine 24 [seulement dans l'étude FUTURE 1]). Ainsi, tous les autres résultats, de même que les analyses de sous-groupes, ne sont pas ajustés pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons; il convient d'user de prudence dans leur interprétation en raison du risque d'amplification de l'erreur de type 1. Les examinateurs se sont concentrés sur les résultats de l'essai clinique FUTURE 2 où le SEC est administré conformément à la posologie recommandée par Santé Canada, soit les mêmes dose d'attaque et dose d'entretien. Ils ont également passé en revue l'essai clinique FUTURE 1, mais comme étant une source de données à l'appui, car la dose d'attaque du SEC y est administrée par la voie intraveineuse plutôt que par la voie sous-cutanée, ce qui ne correspond pas au schéma posologique recommandé par Santé Canada.

Efficacité

Pour les deux essais cliniques, la réponse ACR20 la semaine 24 est le principal résultat d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité. Dans l'essai FUTURE 2, les deux groupes du SEC se révèlent statistiquement supérieurs au groupe du placebo sous l'angle de la réponse ACR20 la semaine 24 (54 % pour le SEC à la dose de 300 mg contre 15 % pour le placebo, $P < 0,0001$; 51 % pour le SEC à la dose de 150 mg contre 15 % pour le placebo, $P < 0,0001$). Pour ce qui est du sous-groupe de patients n'ayant jamais été traités par un anti-TNF alpha, la proportion de patients présentant une réponse ACR20 les semaines 16 et 24 est statistiquement plus grande dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg que dans le groupe du placebo. Quant au sous-groupe de patients n'ayant pas répondu suffisamment à un anti-TNF alpha, la proportion de patients présentant une réponse ACR20 les semaines 16 et 24 est statistiquement plus grande dans les groupes du SEC (150 mg et 300 mg) que dans le groupe du placebo. Cependant, ces analyses de sous-groupes (aux semaines 16 et 24) ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique; leurs résultats devraient être vus comme étant de nature exploratoire en raison du risque d'amplification de l'erreur de type 1. Le clinicien expert ayant participé à la revue systématique souligne que la différence entre le SEC et le placebo sous l'angle de la réponse ACR20 les semaines 16 et 24 est d'importance clinique.

Quant aux autres paramètres de la réponse clinique (ACR50, ACR70, activité minimale de la maladie [MDA], indice DAS 28-CRP, indices PASI 75 et PASI 90, amélioration sur les plans de la dactylite et de l'enthésite, et indice Modified Nail Psoriasis Severity Index [mNAPSI]), il y a également une différence statistiquement significative et d'importance clinique favorable aux deux groupes du SEC comparativement au groupe du placebo les semaines 16 et 24. Toutefois, tous ces paramètres de la réponse clinique la semaine 16 ainsi que les paramètres ACR70, MDA et mNAPSI la semaine 24 sont exclus de la démarche d'analyse statistique hiérarchique; ils devraient être considérés comme étant de nature exploratoire en raison de la possibilité d'amplification de l'erreur de type 1. En outre, l'on n'observe pas d'amélioration statistiquement significative de la dactylite dans le groupe du SEC à la dose de 300 mg la semaine 16 ni de l'indice Leeds Dactylitis Index (LDI) dans les deux groupes du SEC la semaine 24, comparativement au placebo. Le clinicien expert ayant participé à la revue systématique fait remarquer que la différence entre le SEC et le placebo quant à la proportion de patients chez qui la dactylite et l'enthésite disparaissent est d'importance clinique. De plus, on ne peut alléguer que le groupe du SEC à la dose de 150 mg est statistiquement supérieur au groupe du placebo sur le plan de la réponse ACR50 la semaine 24, du fait que l'analyse précédente (HAQ-DI) dans la hiérarchie analytique n'aboutit pas à un résultat statistiquement significatif; donc, la procédure analytique s'est arrêtée là, avant d'en arriver à la réponse ACR50 dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg. Les résultats des analyses de sous-groupes formés selon la réponse insuffisante à un anti-TNF alpha dans le groupe du SEC à la dose de 300 mg et du sous-groupe des patients jamais traités par un anti-TNF alpha dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg correspondent en général aux résultats ayant trait à ces paramètres dans l'effectif au complet, en particulier la semaine 24; à noter toutefois que ces analyses ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique, elles sont donc de nature exploratoire en raison du risque d'amplification de l'erreur de type 1. Le SEC est tout aussi efficace à une dose qu'à l'autre dans le traitement de la PP, et ce, la semaine 24 et apparemment jusqu'à la semaine 52 (comme en témoignent les résultats de la phase de prolongation). Faute de comparateur toutefois, la possibilité de tirer des conclusions des phases à double insu et de prolongation est limitée. En général, les résultats observés dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg de l'étude FUTURE 1 sont du même ordre que ceux rapportés dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg de l'étude FUTURE 2.

Les résultats de l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (SF-36) mettent en relief une amélioration du score au sommaire de l'état physique. La différence entre le groupe du SEC à la dose de 300 mg et le groupe du placebo et celle entre le groupe du SEC à la dose de 150 mg et le groupe du placebo quant à la variation du score initial dépassent l'écart minimal d'importance clinique établi, qui est de 3,74 en règle générale. La variation du score initial au sommaire de l'état physique du SF-36 la semaine 24 est statistiquement plus grande dans les deux groupes du SEC que dans le groupe du placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du SEC et le groupe du placebo quant au score au sommaire de l'état mental du SF-36 la semaine 24. La différence entre le SEC à la dose de 300 mg et le placebo sur le plan de la variation du score initial est de 0,26, alors que celle entre le SEC à la dose de 150 mg et le placebo est de 2,39. Cette dernière différence dépasse l'écart minimal d'importance clinique de 1,77, établi pour le sommaire de l'état mental du SF-36. En général, les résultats ayant trait au SF-36 dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg sont semblables dans les études FUTURE 1 et FUTURE 2. Selon le Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL), instrument de mesure de la qualité de vie adapté à la polyarthrite psoriasique, l'amélioration est statistiquement plus grande dans les groupes du SEC (150 mg et 300 mg) que dans le groupe du placebo de l'étude FUTURE 2 comme l'illustre la différence de variation du score initial les semaines 16 et 24; il en va de même dans l'étude FUTURE 1 les semaines 16 et 24. Il n'y a pas d'écart minimal d'importance clinique établi pour le PsAQoL, il est donc difficile de déterminer si la différence de résultats entre le SEC aux deux doses et le placebo revêt de l'importance clinique. L'indice Dermatology Life Quality Index (DLQI) est un instrument de mesure de

la qualité de vie adapté aux affections dermatologiques d'usage répandu; selon la variation moyenne de cet indice les semaines 16 et 24, l'amélioration est statistiquement plus grande dans les deux groupes du SEC que dans le groupe du placebo de l'étude FUTURE 2; il en va de même dans l'étude FUTURE 1 les semaines 16 et 24. Dans les deux études, la différence entre le SEC et le placebo quant à la variation du score dans la période allant du début de l'étude aux semaines 16 et 24 dépasse l'écart minimal d'importance clinique établi (3,2). Les paramètres du sommaire de l'état mental du SF-36, PsQoL et DLQI sont exclus de la démarche d'analyse statistique hiérarchique, il n'y a donc pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons; conséquemment, il y a inflation du degré de signification, aspect à prendre en considération dans l'interprétation des résultats.

La douleur arthritique est évaluée par le patient en vertu d'une échelle visuelle analogique (ÉVA). Dans l'essai clinique FUTURE 2, l'atténuation de la douleur dans les groupes du SEC (150 mg et 300 mg) est statistiquement significative comparativement à la réduction de la douleur dans le groupe du placebo selon la variation moyenne de la note à l'ÉVA aux semaines 16 et 24; de même, la variation de la note aux semaines 16 et 24 illustre que le soulagement de la douleur est statistiquement plus grand dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg que dans le groupe du placebo de l'étude FUTURE 1. Dans les deux études, la différence entre le SEC et le placebo quant à la variation de la note aux semaines 16 et 24 dépasse l'écart minimal d'importance clinique pour cet instrument d'autoévaluation de la douleur, qui correspond à l'amélioration (réduction) de la douleur de 10 mm à l'ÉVA. La fatigue est évaluée à l'aide de la sous-échelle de fatigue du Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Dans les deux études, l'amélioration sur ce plan est statistiquement significative dans les groupes du SEC comparativement au groupe du placebo (variation moyenne du score) les semaines 16 et 24; toutefois, ce n'est que dans l'étude FUTURE 2 que la différence de variation entre les groupes du SEC et le groupe du placebo dépasse l'écart minimal d'importance clinique établi pour la sous-échelle fatigue du FACIT utilisée pour la polyarthrite rhumatoïde, soit 3,56, les semaines 16 et 24. Les paramètres de la douleur et de la fatigue ne font pas partie du plan d'analyse hiérarchique, il n'y a donc pas d'ajustement pour tenir compte de comparaisons multiples; conséquemment, il y a inflation du degré de signification, aspect à prendre en considération dans l'interprétation des résultats.

Outre l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé observée dans l'essai clinique FUTURE 2, les patients dont la capacité physique fonctionnelle s'est améliorée (variation minimale de 0,30 de l'indice HAQ-DI) les semaines 16 et 24 sont plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes du SEC que dans le groupe du placebo. De plus, la baisse de l'indice HAQ-DI du début de l'étude à la semaine 24 est statistiquement plus grande dans le groupe du SEC à la dose de 300 mg que dans le groupe du placebo. Toutefois, l'on n'observe pas une telle baisse statistiquement significative dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg ($P = 0,0278$, qui est plus élevé que l'erreur de type 1 établi au préalable dans cette analyse [0,01666]). La variation moyenne de l'indice les semaines 16 et 24, par rapport à la valeur initiale, dépasse l'écart minimal d'importance clinique, estimé de 0,3 à 0,35, dans les deux groupes du SEC.

Seul l'essai clinique FUTURE 1 évalue les modifications radiographiques et il le fait à l'aide du vdH-mTSS. La variation moyenne de ce score est statistiquement moindre dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg (0,13 point) que dans le groupe du placebo (0,57 point), et la différence entre les deux groupes sur ce plan est estimée à $-0,47$ ($P = 0,0212$). Cependant, l'importance clinique des résultats est incertaine étant donné que cette différence de 0,47 doit être vue dans la perspective de la fourchette de points allant de 0 à 528 et qu'elle a été évaluée après 24 semaines de traitement.

Vu l'absence de données issues d'essais cliniques comparant directement le SEC à d'autres médicaments dans le traitement de la PP, le fabricant a effectué une comparaison de traitements indirecte en s'appuyant sur une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés afin de comparer sur le plan de l'efficacité le sécukinumab à l'étanercept, à l'infliximab, à l'adalimumab, au golimumab, à l'ustékinumab, au certolizumab et à l'aprémilast. Quoique les populations étudiées soient quelque peu hétérogènes et en dépit de certaines lacunes méthodologiques, le SEC se révèle plus efficace que le placebo, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre lui et les autres médicaments quant à la réponse ACR. En outre, du point de vue de l'indice PASI, le SEC aux doses de 150 mg et de 300 mg se révèle statistiquement meilleur que les autres traitements, à l'exception de l'infliximab, de l'adalimumab, du golimumab à la dose de 100 mg et de l'ustékinumab aux doses de 45 mg et 90 mg.

Effets néfastes

Dans l'étude FUTURE 2, 56 % des patients du groupe du SEC à la dose de 300 mg, 57 % des patients du groupe du SEC à la dose de 150 mg et 58 % des patients du groupe du placebo avaient subi des incidents indésirables. Dans l'étude FUTURE 1, l'incidence globale des événements indésirables est comparable dans les groupes du SEC à la dose de 150 mg (64,9 %) et du placebo (58,4 %) rendu à la semaine 16. Les effets indésirables les plus courants sont l'infection de voies respiratoires supérieures dans l'étude FUTURE 2 et la rhinopharyngite dans l'étude FUTURE 1. Le risque d'incidents indésirables graves est faible dans les deux études : 5 % dans le groupe du SEC à la dose de 300 mg, 1 % à 4,5 % dans les groupes du SEC à la dose de 150 mg et 2 % à 5 % dans les groupes du placebo. Dans l'étude FUTURE 2, la proportion des abandons pour cause d'effets indésirables est plus élevée dans le groupe du placebo (3 %) que dans les groupes du SEC à la dose de 300 mg (2 %) et du SEC à la dose de 150 mg (0 %). Dans l'étude FUTURE 1, la proportion d'abandons pour cause d'effets indésirables au terme de 16 semaines est faible et sensiblement la même dans les groupes du SEC et du placebo (1,5 % dans le groupe du SEC à la dose de 150 mg et 2,5 % dans le groupe du placebo). Les infections graves et les réactions au point d'injection sont rares. Il n'y a pas de décès dans ni l'une ni l'autre des études au terme de 16 semaines de traitement.

Conclusion

Deux essais cliniques comparatifs, randomisés et à double insu (FUTURE 1 et FUTURE 2) évaluant le SEC dans le traitement de la PP modérée ou grave démontrent que le SEC à la dose de 150 mg (FUTURE 1 et FUTURE 2) et le SEC à la dose de 300 mg (FUTURE 2) produit, les semaines 16 et 24, une réponse (ACR20, ACR50, ACR70, MDA, DAS 28-CRP et PASI) d'importance clinique et statistiquement meilleure que celle observée avec le placebo. On observe également que le SEC amène une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la qualité de vie, de la capacité physique fonctionnelle, de la douleur (soulagement) et de la fatigue (baisse) les semaines 16 et 24. Toutefois, sauf en ce qui a trait aux paramètres ACR20, ACR50, DAS 28-CRP, sommaire de l'état physique du SF-36 et HAQ-DI, il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples; par conséquent, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats relatifs aux autres paramètres. Dans les deux études, une très grande proportion des patients prenant le placebo ont cessé le traitement assigné avant la semaine 24, des patients qui ont eu la possibilité de passer au traitement à l'étude et des patients qui ont tout simplement cessé le traitement, de sorte que toute allégation au sujet de l'efficacité la semaine 24 demeure incertaine.

En général, l'incidence des événements indésirables apparus au traitement dans les deux groupes du SEC est semblable à celle dans les groupes du placebo, quoique l'étude ne soit pas conçue pour détecter des différences entre les groupes en ce qui a trait à l'innocuité. Qui plus est, la PP étant une

SOMMAIRE DU PCEM SUR COSENTYX

maladie chronique, le traitement se poursuivra la vie durant; l'essai comparatif de 24 semaines est trop bref pour être en mesure d'évaluer les effets néfastes du traitement.

La comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant donne à penser qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le SEC et les médicaments comparateurs sur le plan de l'efficacité (réponse ACR); aussi, le SEC à la dose de 150 mg et à la dose de 300 mg se révèle statistiquement meilleur que les traitements comparateurs sous l'angle du PASI, à l'exception de l'infliximab, de l'adalimumab, du golimumab à la dose de 100 mg et de l'ustékinumab aux doses de 45 mg et de 90 mg. Cette comparaison ne porte pas sur les effets néfastes, la qualité de vie liée à la santé, ni les résultats rapportés par les patients, et l'innocuité relative du SEC comparativement aux autres traitements de la PP demeure inconnue.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	FUTURE 1		FUTURE 2		
	SEC 10 mg/kg puis 150 mg (N = 202)	PL (N = 202)	SEC 300 mg (N = 100)	SEC 150 mg (N = 100)	PL (N = 98)
ACR20 la semaine 16					
Ensemble d'analyse intégral					
n (%)	115 (56,9)	43 (21,3)	57 (57)	60 (60)	18 (18,4)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	5,31 (3,39 à 8,31)		6,14 (3,18 à 11,86)	7,76 (3,96 à 15,22)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	
Patients n'ayant pas répondu suffisamment à un anti-TNF alpha					
n/N (%)					
Rapport de cotes (IC à 95 %)					
Valeur P					
Patients jamais traités par un anti-TNF alpha					
n/N (%)					
Rapport de cotes (IC à 95 %)					
Valeur P					
ACR20 la semaine 24					
Ensemble d'analyse intégral					
n (%)	101 (50,0)	35 (17,3)	54 (54)	51 (51)	15 (15)
Rapport de cotes (IC à 95 %)	5,39 (3,37 à 8,62)		6,81 (3,42 à 13,56)	6,52 (3,25 à 13,08)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	
Patients n'ayant pas répondu suffisamment à un anti-TNF alpha					
n/N (%)	23/59 (39,0)	10/59 (16,9)	15/33 (45)	11/37 (30)	5/35 (14)
Rapport de cotes (IC à 95 %)			4,97 (1,53 à 16,15)	2,55 (0,78 à 8,32)	
Valeur P	0,0062		0,0077	0,1216	

SOMMAIRE DU PCEM SUR COSENTYX

	FUTURE 1		FUTURE 2		
	SEC 10 mg/kg puis 150 mg (N = 202)	PL (N = 202)	SEC 300 mg (N = 100)	SEC 150 mg (N = 100)	PL (N = 98)
Patients jamais traités par un anti-TNF alpha					
n/N (%)	78/143 (54,5)	25/143 (17,5)	39/67 (58)	40/63 (63)	10/63 (16)
Rapport de cotes (IC à 95 %)			7,77 (3,36 à 17,98)	9,99 (4,22 à 23,66)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	
ACR50 la semaine 24					
n/N (%)	70/202 (34,7)	15/202 (7,4)	35/100 (35)	35/100 (35)	7/98 (7)
Rapport de cotes (IC à 95 %)			7,15 (2,97 à 17,22)	7,54 (3,11 à 18,25)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001		
ACR70 la semaine 24					
n/N (%)	38/202 (18,8)	4/202 (2,0)			
Rapport de cotes (IC à 95 %)					
Valeur P	< 0,0001				
Variation de l'indice DAS 28-CRP initial la semaine 24					
N					
Moyenne initiale (ÉT)	4,8 (1,1)	4,9 (1,1)	4,8 (0,97)	4,9 (1,1)	4,6 (1,03)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ET)	-1,62 (0,084)	-0,77 (0,123)	-1,61 (0,11)	-1,58 (0,11)	-0,96 (0,15)
Différence moyenne MC avec PL (IC à 95 %)			-0,65 (-1,02 à -0,29)	-0,62 (-0,98 à -0,26)	
Valeur P	< 0,0001		0,0004	0,0008	
Réponse activité minimale de la maladie la semaine 24					
n/N (%)					
Rapport de cotes (IC à 95 %)					
Valeur P					
Variation de l'indice HAQ-DI initial la semaine 24					
N					
Moyenne initiale (ÉT)	1,2 (0,67)	1,2 (0,64)	1,3 (0,6)	1,2 (0,6)	1,1 (0,7)
Variation moyenne MC (ET)	-0,40 (0,036)	-0,17 (0,047)	-0,56 (0,05)	-0,48 (0,05)	-0,31 (0,06)
Différence moyenne MC (IC à 95 %)			-0,25 (-0,40 à -0,10)	-0,17 (-0,32 à -0,02)	
Valeur P	< 0,0001		0,0013	0,0278	
Variation de la note initiale au sommaire de l'état mental du SF-36 la semaine 24					
N					
Moyenne initiale (ÉT)	42,8 (11,0)	43,7 (11,4)	43,4 (12,1)	40,6 (11,5)	45,1 (10,2)
Variation moyenne MC	5,66 (0,639)	2,39 (0,911)	3,94 (0,916)	6,07 (0,917)	3,69

SOMMAIRE DU PCEM SUR COSENTYX

	FUTURE 1		FUTURE 2		
	SEC 10 mg/kg puis 150 mg (N = 202)	PL (N = 202)	SEC 300 mg (N = 100)	SEC 150 mg (N = 100)	PL (N = 98)
de la valeur initiale (ÉT)					(1,269)
Différence moyenne MC avec PL (IC à 95 %)					
Valeur P	0,0030				
Variation de la note initiale au sommaire de l'état physique du SF-36 la semaine 24					
N					
Moyenne initiale (ÉT)	36,3 (8,1)	36,7 (8,1)	36,9 (7,9)	36,0 (8,1)	37,8 (8,9)
Variation moyenne MC de la valeur initiale (ÉT)	5,91 (0,525)	1,82 (0,715)	7,25 (0,74)	6,39 (0,73)	1,95 (0,97)
Différence moyenne MC avec PL (IC à 95 %)			5,30 (2,91 à 7,69)	4,44 (2,05 à 6,83)	
Valeur P	< 0,0001		< 0,0001	0,0003	
Variation de la valeur initiale de PsAQoL la semaine 24					
N					
Moyenne initiale (ÉT)	10,3 (5,9)	10,5 (5,9)	10,3 (5,5)	11,7 (5,4)	9,4 (5,6)
Variation moyenne MC (ÉT)	-3,49 (0,365)	-0,36 (0,482)	-4,23 (0,491)	-4,51 (0,491)	-1,99 (0,606)
Différence moyenne MC (IC à 95 %)					
Valeur P	< 0,0001		0,0041	0,0013	
Variation de l'indice DLQI initial la semaine 24					
N					
Moyenne initiale (ÉT)			12,8 (8,4)	14,4 (7,6)	11,9 (7,6)
Variation moyenne MC (ÉT)			-8,48 (0,890)	-8,77 (0,737)	-2,13 (1,196)
Différence moyenne MC (IC à 95 %)					
Valeur P			< 0,0001	< 0,0001	
Effets néfastes					
Décès	0	0	0	0	0
IIG, N (%)	9 (4,5)	10 (5,0)	5 (5)	1 (1)	2 (2)
ACEI, N (%)	3 (1,5)	5 (2,5)	2 (2)	0	3 (3)
Patients subissant > 0 II N (%)	131 (64,9)	118 (58,4)	56 (56)	57 (57)	57 (58)
Effets néfastes notables					
Infections et infestations graves					
Cellulite					
Érysipèle					
Ostéomyélite					
Abcès sous-cutané					
Pneumonie lobaire					

SOMMAIRE DU PCEM SUR COSENTYX

	FUTURE 1		FUTURE 2		
	SEC 10 mg/kg puis 150 mg (N = 202)	PL (N = 202)	SEC 300 mg (N = 100)	SEC 150 mg (N = 100)	PL (N = 98)
Abcès pulmonaire	■	■			
Infection des voies respiratoires supérieures	■	■			
Infection virale	■	■			
Coronaropathie	■	■			
Réaction au point d'injection	■	■	■	■	■
Tumeur maligne	■	■	■	■	■
Hypersensibilité	■	■	■	■	■
Élévation de la glutamate pyruvate transaminase	■	■	■	■	■
Élévation de la glutamo-oxalacétique transaminase	■	■			

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; ACR = *American College of Rheumatology*; DAS 28-CRP = indice *Disease Activity Score 28-C-reactive protein*; DLQI = indice *Dermatology Life Quality*; ET = erreur type; ÉT = écart type; HAQ-DI = indice *Health assessment questionnaire-disability*; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; PL = placebo; PsAQoL = *Psoriatic Arthritis Quality of Life*; SEC = sécukinumab; SF-36 = questionnaire *Short Form [36] Health Survey*; TNF = facteur de nécrose tumorale.
Sources : rapports d'étude clinique^{6,7}