

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 décembre 2015

Aprémilast**OTEZLA 10 mg, OTEZLA 20 mg, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé**

Etui d'initiation de 4 comprimé de 10 mg, 4 comprimés de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg (CIP : 34009 300 088 8 1)

OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 08 8 9)

Laboratoire CELGENE

Code ATC	L04AA32 (immunosuppresseur sélectif)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OTEZLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie). »

SMR	Modéré
ASMR	Les spécialités OTEZLA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	OTEZLA est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chronique chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, OTEZLA peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/01/2015 (procédure centralisée) PGR Demande d'étude post AMM
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA32 aprémilast

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une première demande d'inscription d'OTEZLA dans ses deux indications validées par l'AMM. Le présent avis concerne uniquement l'indication en dermatologie. L'indication en rhumatologie fait l'objet d'un autre avis.

L'aprémilast appartient à une nouvelle classe thérapeutique ayant une indication dans le traitement du psoriasis, celle des inhibiteurs de phosphodiesterase 4 (PDE4). OTEZLA est administré par voie orale.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Rhumatisme psoriasique

« OTEZLA, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. »

Psoriasis

« OTEZLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par OTEZLA doit être initié par des spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique.

Posologie

La dose recommandée d'OTEZLA est de 30 mg deux fois par jour par voie orale, le matin et le soir à environ 12 heures d'intervalle, sans conditions de prise alimentaire. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial.

Tableau 1 : Schéma d'initiation du traitement

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du Jour 6	
Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Si un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et la prochaine dose doit être prise au moment habituel.

Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après 24 semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement. Il n'existe pas d'expérience clinique au-delà de 52 semaines¹ (voir rubrique 5.1 du RCP).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients (voir rubriques 4.8 et 5.2 du RCP).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault). Pour le schéma d'initiation du traitement dans ce groupe, il est recommandé de prendre la dose d'OTEZLA® en utilisant le schéma posologique du matin seulement présenté dans le tableau ci-dessus et d'omettre les doses du soir (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs

¹ Des données à 104 semaines sont disponibles mais ne sont pas intégrées au RCP actuel.

déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, les anti-TNF α et les inhibiteurs d'interleukine, l'ustékinumab (inhibiteur des IL-12/IL-23) et le sécukinumab (inhibiteur de l'IL-17A, non remboursable à ce jour).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Il existe donc un besoin thérapeutique compte tenu des possibles phénomènes d'échappement, de rebond, de réponse insuffisante, de contre-indication et d'intolérance aux traitements disponibles.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents d'OTEZLA sont les biothérapies du psoriasis en plaques modéré à sévère pouvant être utilisés en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements systémiques conventionnels dont le méthotrexate, la ciclosporine et la photothérapie.

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Immunosuppresseurs anti-TNFα					
ENBREL (étanercept) PFIZER	<p><u>Psoriasis en plaques</u> Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie</p> <p><u>Psoriasis en plaques de l'enfant</u> Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.</p>	02/03/2005 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont très réduites ou absentes, la Commission considère qu'ENBREL apporte, dans la stratégie thérapeutique, une amélioration du service médical rendu modérée (<u>de niveau III</u>) en termes d'efficacité.	Oui
		01/04/2009 (extension d'indication)	Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Les spécialités ENBREL apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients âgés de 8 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques sévère chronique en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	
HUMIRA (adalimumab) ABBVIE	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés	28/05/2008 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	<u>ASMR V</u> par rapport aux autres anti-TNF alpha (REMICADE et ENBREL).	Oui

REMICADE (infliximab) MSD FRANCE	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Partage de l'ASMR III d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
INFLECTRA (infliximab) HOSPIRA FRANCE	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	15/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
REMSIMA (infliximab) CELTRION	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	29/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou <u>intolérants à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (ASMR V, inexistante).	Oui
Inhibiteurs d'interleukines					
STELARA (ustékinumab) JANSSEN- CILAG	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	22/06/2011 (réévaluation du SMR)	La Commission prend acte des nouvelles données. Elles ne sont pas de nature à modifier le service médical rendu par STELARA apprécié par la Commission dans son avis du 13 mai 2009 (SMR important chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.) Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	STELARA 45 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. (13/05/2009 : inscription)	Oui

<p>COSENTYX (sécukinumab)</p> <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S.</p>	<p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique</p>	<p>16/09/2015</p>	<p>Le service médical rendu par les spécialités COSENTYX 150 mg dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte est <u>important</u> dans les formes chroniques sévères en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance <u>à au moins deux</u> traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.</p> <p>Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u>.</p>	<p>COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance <u>à au moins deux</u> traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.</p>	<p>Non pris en charge à ce jour.</p>
---	--	-------------------	--	---	--------------------------------------

06.2 Autres technologies de santé

Il n'existe pas d'autres technologies de santé ayant une indication en deuxième intention après échec des traitements systémiques conventionnels et de la photothérapie (puvathérapie, photothérapie dynamique).

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Evaluation IQWiG disponible ² - Evaluation par le GBA en cours)	Psoriasis (indication AMM) Rhumatisme psoriasique (indication AMM)
Autriche	Evaluation en cours	
Belgique	Evaluation en cours	
Danemark	Oui	Psoriasis (indication AMM) Rhumatisme psoriasique (indication AMM)
Ecosse	Oui	Psoriasis (indication AMM) Rhumatisme psoriasique (indication AMM avec restriction après réponse inadéquate à aux moins deux DMARDs ou intolérance à ces traitements)
Espagne	Evaluation en cours	
Finlande	Evaluation en cours	
Irlande	Evaluation en cours	
Israël	Oui	Rhumatisme psoriasique (indication de l'AMM)
Italie	Evaluation en cours	
Luxembourg	Evaluation en cours	
Pays-Bas	Evaluation en cours	
Portugal	Evaluation en cours	
Royaume-Uni	Evaluation en cours Décision préliminaire du NICE disponible ³	
Suède	Oui	Psoriasis (indication AMM) Rhumatisme psoriasique (indication AMM avec restriction à la monothérapie)
Suisse	Evaluation en cours	

²<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/161/#tab/nutzenbewertung>

³<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag469/resources/psoriasis-plaque-moderate-to-severe-apremilast-id679-appraisal-consultation-document2>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande :

- deux études de phase III, de protocole similaire, randomisées en double aveugle ayant comparé l'aprémilast au placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique (ESTEEM 1 et ESTEEM 2) ;
- une étude confirmatoire de phase IIIb randomisée en double aveugle versus placebo et comportant un bras étanercept chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère naïf de traitement biologique.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes pivots

	Etudes ESTEEM 1 et 2
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast par rapport au placebo chez les patients atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère après 16 semaines.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hommes ou femmes âgés d'au moins 18 ans ; ▪ Psoriasis en plaques \geq 12 mois ; ▪ Psoriasis en plaques modéré à sévère à la sélection et l'inclusion défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un score PASI (voir définition en annexe) \geq 12 ; - une surface corporelle atteinte de psoriasis \geq 10 % ; - un score sPGA (voir définition en annexe) \geq 3 (modéré). ▪ Candidats à une photothérapie et/ou un traitement systémique. <p>Note : la population de l'étude ainsi définie, ne correspond pas à celle validée par l'AMM pour laquelle les patients doivent être en échec, intolérants ou avoir une contre-indication aux traitements systémiques conventionnels dont la ciclosporine, le méthotrexate et la photothérapie UVA + Psoralène (PUVA thérapie).</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre pathologie que le psoriasis, historique de pathologie cardiaque, endocrine, pulmonaire, neurologique, hépatique, rénale, hématologique, immunologique cliniquement significative ou d'autres grandes maladies incontrôlées ; ▪ Traitement topique au cours des 2 semaines suivant la randomisation ; ▪ Photothérapie ou traitement systémique au cours des 4 semaines précédant la randomisation ; ▪ Traitement par adalimumab, étanercept, infliximab, certolizumab au cours des 12 semaines précédant la randomisation ; ▪ Traitement par aléfacept, briakinumab ou ustékinumab au cours des 24 semaines précédant la randomisation ; ▪ Utilisation d'un médicament en cours de développement au cours des 4 semaines précédant la randomisation.
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ APR30 : aprémilast 30 mg 2 x/jour après titration selon RCP ▪ Placebo 2 x/jour

Déroutement de l'étude	<p>Etude en 5 phases après randomisation. Maintien de l'aveugle jusqu'à la semaine 52.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase randomisée contrôlée versus placebo – semaines 0 à 16 Les patients éligibles étaient randomisés, selon un ratio 2 :1, dans le groupe APR30 (aprémilast 30 mg 2x/jour) ou dans le groupe placebo pendant 16 semaines. Le critère de jugement principal (PASI 75, voir définition en annexe) était analysé à la semaine 16. ▪ Phase d'entretien – semaines 16 à 32 A la semaine 16, les patients du groupe APR30 continuaient à recevoir de l'aprémilast 30 mg 2x/jour jusqu'à la semaine 32. A la semaine 16, les patients du groupe placebo recevaient de l'aprémilast 30 mg 2x/jour jusqu'à la semaine 32. ▪ Phase randomisée de durabilité de la réponse – semaines 32 à 52 Afin d'évaluer la durée de maintien de la réponse sous aprémilast, les patients, à la semaine 32, étaient re-randomisés de la manière suivante : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pour les patients initialement randomisés dans le groupe APR30 (semaine 0) : <ul style="list-style-type: none"> - A la semaine 32, les répondeurs (\geq PASI-75) [et les répondeurs partiels (de PASI-50 à PASI-74) pour ESTEEM 2] étaient re-randomisés selon un ratio 1 :1 soit pour continuer de recevoir l'aprémilast 30 mg 2x/jour jusqu'à la semaine 52, soit pour recevoir le placebo. Lorsque les patients du groupe placebo avaient une perte de réponse (c'est-à-dire perte de moitié de l'amélioration du PASI par rapport à l'inclusion), ils reprenaient le traitement par l'aprémilast 30 mg 2x/jour jusqu'à la semaine 52. - A la semaine 32, les non-répondeurs ($<$ PASI-50) [et les répondeurs partiels pour ESTEEM 1] pouvaient, sur décision de l'investigateur, avoir recours, en plus de l'aprémilast, à des traitements topiques et/ou à la photothérapie. ○ Pour les patients initialement randomisés dans le groupe placebo (semaine 0) et passés sous aprémilast 30 mg 2x/jour à la semaine 16 : <ul style="list-style-type: none"> - A la semaine 32, tous les patients conservaient leur traitement par aprémilast 30 mg 2x/jour. Les non-répondeurs ($<$PASI-50) [et les répondeurs partiels pour ESTEEM 1] pouvaient, sur décision de l'investigateur, avoir recours, en plus de l'aprémilast, à des traitements topiques et/ou à la photothérapie. ▪ Phase d'extension à long terme – semaines 52 à 5 ans (semaine 260) Les patients étaient suivis et évalués en ouvert pour la tolérance et l'efficacité jusqu'à 4 ans supplémentaires (année 2 jusqu'à 5). Etude toujours en cours, les résultats de cette phase ne sont pas disponibles à ce jour. ▪ Phase observationnelle Les patients ayant terminé l'étude ou ayant arrêté l'aprémilast avant la fin de l'étude étaient invités à participer à 4 semaines de suivi observationnel.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 à la semaine 16.
Critères de jugement secondaires principal	Pourcentage de patients ayant un score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (presque blanchi) à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - détecter, avec une randomisation 2 :1, une supériorité de l'aprémilast versus placebo de +20 points à 16 semaines sur le critère principal (PASI-75 respectivement de 30 % vs. 10 %) avec un alpha à 0,05 et une puissance de 90 %. Le nombre de patients à inclure était de 189 ; - disposer d'un échantillon suffisant pour le profil de tolérance : <ul style="list-style-type: none"> ○ environ 825 (550 patients dans le groupe aprémilast et 275 dans le groupe placebo) ont été inclus dans ESTEEM 1 ; ○ environ 405 (270 patients dans le groupe aprémilast et 135 dans le groupe placebo ; randomisation 2 :1) ont été inclus dans ESTEEM 2.

Analyse statistique	<p>Phase randomisée contrôlée versus placebo (semaines 0 à 16)</p> <p>Critère primaire Le critère primaire (proportion de patients avec un PASI 75 à 16 semaines) était évalué sur la population FAS (analyse principale) et la population PP (analyse support) selon un test du χ^2 bilatéral avec un α égal à 0,05. Les valeurs manquantes de la semaine 16 étaient imputées en utilisant la méthode LOCF (last observation carried forward). Des analyses de sensibilité ont été conduites en utilisant la règle d'imputation suivante : les patients ayant une évaluation manquante à la semaine 16 ont été considérés comme non répondeurs (NRI).</p> <p>Critère secondaire principal Le critère secondaire principal (proportion de patients ayant un score sPGA de 0 (blanchi) ou de 1 (presque blanchi) avec au moins 2 points de réduction à la semaine 16 par rapport à l'inclusion) était analysé en utilisant un test du χ^2 bilatéral avec un α égal à 0,05, subordonné à l'observation d'un résultat statistique significatif pour l'analyse du critère principal (test hiérarchique). La significativité statistique n'était revendiquée que si les valeurs « p » (bilatérales) pour le critère primaire et le critère secondaire principal étaient inférieures à 0,05. Les valeurs manquantes de la semaine 16 étaient imputées en utilisant la méthode LOCF. Des analyses de sensibilité ont été conduites en utilisant la règle d'imputation suivante : les patients ayant une évaluation manquante à la semaine 16 ont été considérés comme non répondeurs (NRI).</p>
---------------------	---

Résultats :

► Effectifs des études et caractéristiques des patients inclus

Dans l'étude ESTEEM 1, un total de 844 patients a été randomisé dont 562 dans le groupe APR30 et 282 dans le groupe placebo

La population pour l'analyse d'entretien de la réponse (semaines 16 à 32) était composée de 739 patients.

La population pour l'analyse de durabilité de la réponse (semaines 32 à 52) était composée de 154 patients (patients APR30 semaine 0 répondeurs PASI-75 à la semaine 32).

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 46 ans, principalement des hommes (67,9 %).

Ils étaient atteints de psoriasis en plaques depuis 19,4 ans en moyenne avec une surface corporelle atteinte moyenne de 24,71 %, un score sPGA de 3 pour 70,3 % des patients et de 4 pour 29,6 % des patients, traduisant une atteinte modérée à sévère. Le score PASI moyen était de 18,95 et 29 % avaient un score PASI > 20.

Concernant les traitements antérieurs :

- 64,8 % des patients avaient reçu au moins un traitement antérieur systémique (conventionnel et/ou biologique) et/ou photothérapie,
- 35,2 % des patients étaient naïfs de traitements systémiques (conventionnel et/ou biologique) et/ou photothérapie,
- 37,2 % avaient reçu au moins un traitement systémique conventionnel
- 28,7 % avaient reçu au moins un traitement antérieur par biothérapie.

Dans l'étude ESTEEM 2, un total de 411 patients a été randomisé dont 274 dans le groupe APR30 et 137 dans le groupe placebo.

La population pour l'analyse d'entretien de la réponse (semaines 16 à 32) était composée de 342 patients.

La population pour l'analyse de durabilité de la réponse (semaines 32 à 52) était composée de 123 patients (patients APR30 semaine 0 répondeurs PASI 75 et répondeurs partiels PASI 50 à la semaine 32).

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 45,4 ans, principalement des hommes (67,2 %). Ils étaient atteints de psoriasis en plaques depuis 18,2 ans en moyenne avec une surface corporelle atteinte moyenne de 26,17 %, un score sPGA de 3 pour 69,6 % des patients et de 4 pour 30,2 % des patients, traduisant une atteinte modérée à sévère. Le score PASI moyen était de 19,30 et 31,6 % avaient un score PASI > 20.

Concernant les traitements antérieurs :

- 64,2 % des patients ayant déjà reçu au moins un traitement systémique (conventionnel et/ou biologique et/ou photothérapie)
- 35,8 % des patients étaient naïfs de traitements systémiques,
- 38,6 % avaient reçu au moins un traitement systémique conventionnel et
- 33,1 % avaient reçu au moins un traitement antérieur par biothérapie.

► Critère de jugement principal : réponse PASI 75 à la semaine 16

ESTEEM 1 :

Le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 33,1 % versus 5,3 %, soit une différence de 27,8 %, IC_{95%} = [23,1 ; 32,5] (p < 0,0001).

Les analyses de sensibilité sur la population PP et sur les populations FAS et PP avec la méthode d'imputation NRI ont été cohérentes avec l'analyse principale.

Analyse post-hoc sur la sous-population correspondant à l'indication de l'AMM :

Dans le sous-groupe des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie), le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 31,9 % versus 2,5 %, soit une différence de 29,4 %, IC_{95%} = [22,5 ; 36,3] (p < 0,0001).

ESTEEM 2 :

Le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 28,8 % versus 5,8 % soit une différence de 23,0 %, IC_{95%} = [16,3 ; 29,6] (p < 0,0001).

Les analyses de sensibilité sur la population PP et sur les populations FAS et PP avec la méthode d'imputation NRI ont été cohérentes avec l'analyse principale.

Analyse post-hoc sur la sous-population correspondant à l'indication de l'AMM :

Dans le sous-groupe des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie), le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 25,8 % versus 5,9 %, soit une différence de 20,0 %, IC_{95%} = [9,8 ; 30,1] (p < 0,0001).

► Critère de jugement secondaire principal : Pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion

ESTEEM 1 :

Le pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 ou 1 à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 21,7 % versus 3,9 %, soit une différence de 17,8 %, IC_{95%} = [13,7 ; 21,9] (p < 0,0001).

Les analyses de sensibilité sur la population PP et sur les populations FAS et PP avec la méthode d'imputation NRI ont été cohérentes avec l'analyse secondaire principale.

Analyse post-hoc sur la sous-population correspondant à l'indication de l'AMM :

Dans le sous-groupe des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène

(PUVA thérapie), le pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 ou 1 à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 21,7 % versus 3,3 %, soit une différence de 18,5 %, IC_{95%} = [12,0 ; 24,9] (p < 0,0001).

ESTEEM 2 :

Le pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 ou 1 à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 20,4 % versus 4,4 %, soit une différence de 16,1 %, IC_{95%} = [10,2 ; 21,9] (p < 0,0001).

Les analyses de sensibilité sur la population PP et sur les populations FAS et PP avec la méthode d'imputation NRI ont été cohérentes avec l'analyse secondaire principale.

Analyse post-hoc sur la sous-population correspondant à l'indication de l'AMM :

Dans le sous-groupe des patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie), le pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 ou 1 à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 17,5 % versus 3,9 %, soit une différence de 13,6 %, IC_{95%} = [4,9 ; 22,2] (p = 0,0173).

► Maintien de la réponse entre les semaines 16 et 32

ESTEEM 1 :

▪ Répondeurs PASI 75 :

Chez les patients traités par APR30 en continu depuis le début l'étude (n = 562), le pourcentage de répondeurs PASI 75 s'est maintenu entre les semaines 16 et 32 (31,1 % à la semaine 24 et 28,3 % à la semaine 32).

Chez les patients du groupe placebo passé sous APR30 à la semaine 16 (n = 245), le pourcentage de répondeurs PASI 75 a rejoint celui des patients traités en continu par APR30 (24,1 % à la semaine 24 et 31,0 % à la semaine 32).

▪ Répondeurs sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion

Chez les patients traités par APR30 en continu depuis le début l'étude (n = 562), le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 point de réduction par rapport à l'inclusion s'est maintenu entre les semaines 16 et 32 (24,9 % à la semaine 24 et 28,3 % à la semaine 32).

Chez les patients du groupe placebo passé sous APR30 à la semaine 16 (n = 234), le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion a rejoint celui des patients traités en continu par APR30 (18,0 % à la semaine 24 et 25,3 % à la semaine 32).

ESTEEM 2 :

▪ Répondeurs PASI 75 :

Chez les patients traités par APR30 en continu depuis le début l'étude (n = 274), le pourcentage de répondeurs PASI 75 s'est maintenu entre les semaines 16 et 32 (27,0 % à la semaine 24 et 24,8 % à la semaine 32).

Chez les patients du groupe placebo passé sous APR30 à la semaine 16 (n = 108), le pourcentage de répondeurs PASI 75 a rejoint celui des patients traités en continu par APR30 (25,9 % à la semaine 24 et 28,7 % à la semaine 32).

Répondeurs sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion :

Chez les patients traités par APR30 en continu depuis le début l'étude (n = 274), le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion s'est maintenu entre les semaines 16 et 32 (19,3 % à la semaine 24 et 17,9 % à la semaine 32).

Chez les patients du groupe placebo passés sous APR30 à la semaine 16 (n = 108), le pourcentage de répondeurs sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à

l'inclusion a rejoint celui des patients traités en continu par APR30 (16,7 % à la semaine 24 et 23,1 % à la semaine 32).

► Perte de la réponse au traitement après l'arrêt du traitement entre les semaines 32 et 52

ESTEEM 1 :

Un total de 77 patients du groupe APR30 avec une réponse PASI 75 à la semaine 32 a été re-randomisé dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 63 patients ont perdu la réponse (perte du PASI 75) avec un délai médian de perte de réponse de 5,1 semaines versus 17,7 % chez les patients qui ont poursuivi l'APR30 ($p < 0,0001$). Le score PASI était < 50 pour 19 % d'entre eux.

Les patients qui ont perdu la réponse PASI 75 sous placebo ont été à nouveau traités avec de l'APR30. Parmi ces patients à nouveau traités, 70,3 % ont atteint un PASI 75 après retraitement, avec 51,6 % des patients ayant retrouvé une réponse PASI 75 au cours des 4 semaines après retraitement.

ESTEEM 2 :

Un total de 62 patients du groupe APR30 avec une réponse PASI 50 (répondeurs et répondeurs partiels) à la semaine 32 a été re-randomisé dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 35 patients ont perdu la réponse (perte du PASI 50) avec un délai médian de perte de réponse de 12,4 semaines versus 21,9 semaines chez les patients qui ont poursuivi l'APR30 ($p < 0,0001$).

Les patients qui ont perdu la réponse PASI 50 sous placebo ont été à nouveau traités avec de l'APR30. Parmi ces patients à nouveau traités, 65,6 % ont atteint un PASI 50 après retraitement, avec 34,4 % des patients retrouvant une réponse PASI 75 au cours des 4 semaines après retraitement et 51,7 % et 53,3 % après respectivement 8 et 16 semaines de retraitement.

8.1.2 Données complémentaires

	Etude PSOR-10
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast par rapport au placebo chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hommes ou femmes âgés d'au moins 18 ans ; ▪ Psoriasis en plaques ≥ 12 mois ; ▪ Psoriasis en plaques modéré à sévère à la sélection et à l'inclusion défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un score PASI ≥ 12, - une surface corporelle atteinte de psoriasis $\geq 10\%$, - un score sPGA ≥ 3 (modéré) ; ▪ Candidats à une photothérapie et/ou un traitement systémique ; ▪ Patients ayant une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication à au moins un traitement systémique conventionnel pour le traitement du psoriasis ; ▪ Patients n'ayant pas été exposés à un traitement biologique antérieurement. <p>Note : la population de l'étude ainsi définie, ne correspond pas à celle validée par l'AMM pour laquelle les patients doivent être en échec, intolérants ou avoir une contre-indication aux traitements systémiques conventionnel dont la ciclosporine, le méthotrexate et la photothérapie UVA + Psoralène (PUVA thérapie).</p>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autre pathologie que le psoriasis, historique de pathologie cardiaque, endocrine, pulmonaire, neurologique, psychiatrique, hépatique, rénale, hématologique, immunologique cliniquement significative ou d'autres grandes maladies incontrôlées ; ▪ Patients en échec à plus de 3 traitements systémiques pour le traitement du psoriasis ; ▪ Traitement topique au cours des 2 semaines suivant la randomisation ; ▪ Photothérapie ou traitement systémique au cours des 4 semaines précédant la randomisation ; ▪ Utilisation d'un médicament en cours de développement au cours des 4 semaines précédant la randomisation.

Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aprémilast 30 mg 2 x/jour (APR30) ▪ Placebo 2 x/jour ▪ Étanercept 50 mg en injection SC 1 x/semaine (ETN50QW)
Déroulement de l'étude	<p>L'étude était divisée en 3 phases après randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Phase comparative versus placebo</u> en double-aveugle (semaine 0 à 16) Les patients recevaient un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - APR30 (aprémilast 30mg 2x/jour) + solution saline (placebo) par injection sous-cutanée une fois par semaine, ou - ETN50QW (étanercept 50mg par injection sous-cutanée une fois par semaine) + placebo par voie orale deux fois par jour, ou - placebo par voie orale deux fois par jour + solution saline (placebo) par injection sous-cutanée une fois par semaine ; ▪ <u>Phase d'extension</u> : tous les patients reçoivent l'aprémilast (semaines 16 à 104) – en cours ; ▪ <u>Phase observationnelle</u> – en cours. <p>Seuls les résultats de la première phase 0 à 16 semaines sont disponibles.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16 sous traitement par aprémilast ou placebo.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement secondaire principal</u> : Comparaison étanercept versus placebo sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16.</p> <p><u>Autre critère de jugement secondaire</u> : Comparaison APR30 versus placebo et étanercept versus placebo sur le pourcentage de patients ayant un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion à la semaine 16.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été calculée pour détecter, avec une randomisation 1 :1 :1, une supériorité de l'aprémilast versus placebo de +20 points à 16 semaines sur le critère principal (PASI-75 respectivement de 30% vs. 10%) avec un alpha à 0,05 et une puissance de 90%. Le nombre de patients à inclure était de 82.
Analyse statistique	<p>L'objectif du plan d'analyse statistique était de comparer séparément l'efficacité de l'aprémilast par rapport au placebo à 16 semaines et de l'étanercept par rapport au placebo à 16 semaines. Aucune comparaison statistique n'a été prévue entre aprémilast et étanercept.</p> <p>Critère primaire Le critère primaire (proportion de patients avec un PASI 75 à la semaine 16 dans le bras APR30 vs placebo) était évalué sur la population mITT⁴ par un test CMH stratifié selon les catégories d'IMC (< 30 versus ≥ 30 kg/m²). Les valeurs manquantes de la semaine 16 étaient imputées en utilisant la méthode LOCF (last observation carried forward). Des analyses de sensibilité ont été conduites en utilisant la règle d'imputation suivante : les patients ayant une évaluation manquante à la semaine 16 ont été considérés comme non répondeurs (NRI).</p> <p>Critère secondaire principal Le critère secondaire principal (proportion de patients avec un PASI 75 à 16 semaines dans le bras ETN 50 WQ vs placebo) était évalué sur la population mITT par un test CMH stratifié selon les catégories d'IMC (< 30 versus ≥ 30 kg/m²), subordonné à l'observation d'un résultat statistique significatif pour l'analyse du critère principal (test hiérarchique). La significativité statistique n'était revendiquée que si les valeurs « p » (bilatérales) pour le critère primaire <u>et</u> le critère secondaire principal étaient inférieures à 0,05.</p>

⁴ La population **Modified Intent-To-Treat (mITT)** était composée de tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose du produit de l'étude et ayant une évaluation du score PASI à la fois à l'inclusion et au moins une fois après avoir reçu le traitement. Les analyses d'efficacité étaient réalisées sur la population mITT.

Résultats :

► Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients inclus

Un total de 250 patients a été randomisé dont 83 patients dans le groupe APR30, 83 patients dans le groupe ETN 50 QW et 84 patients dans le groupe placebo.

Les patients étaient âgés de 45,4 ans en moyenne, principalement des hommes (62,8 %). Ils étaient atteints de psoriasis en plaques depuis 18,16 ans en moyenne avec une surface corporelle atteinte moyenne de 27,6 %, un score sPGA de 3 pour 78,4 % des patients et de 4 pour 21,2 % des patients, traduisant une atteinte modérée à sévère. Le score PASI moyen était de 19,6 et 37,6 % avaient un score PASI > 20.

Concernant les traitements antérieurs :

- 27,2 % avaient été précédemment traités par photothérapie,
- 65,2 % avaient eu un traitement systémique conventionnel antérieur,
- 8,4 % avaient eu deux traitements systémiques conventionnels antérieurs,
- 4,0 % avaient eu au moins trois traitements systémiques conventionnels antérieurs.

Tous les patients étaient naïfs de traitements systémiques biologiques.

► Critère de jugement principal : répondeurs PASI 75 à la semaine 16 (comparaison APR30 versus placebo)

Le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 39,8 % versus 11,9 %, soit une différence de 27,5 %, IC_{95%} = [14,9 ; 40,1] (p < 0,0001).

Les analyses de sensibilité sur la population PP et sur la population mITT et PP avec la méthode d'imputation NRI étaient cohérentes avec l'analyse principale mITT LOCF.

► Critères de jugement secondaires

Répondeurs PASI 75 à la semaine 16 (comparaison ETN50QW versus placebo) :

Le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 a été plus important dans le groupe ETN50QW que dans le groupe placebo : 48,2 % versus 11,9 %, soit une différence de 35,9 %, IC_{95%} = [23,3 ; 48,5] (p < 0,0001).

Répondeurs sPGA 0 ou 1 à la semaine 16 avec au moins 2 points par rapport à l'inclusion :

Le pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 ou 1 à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo : 21,7 % versus 3,6 %, soit une différence de 18,0 %, IC_{95%} = [8,4 ; 27,7] (p = 0,0005).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2

Données de la semaine 0 à la semaine 16 :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 68,9 % dans le groupe APR30 et de 57,2 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) dans le groupe APR30 étaient : diarrhée (15,7 % versus 6,7 % dans le groupe placebo), nausée (13,9 % versus 6,7 %), infections des voies respiratoires supérieures (8,4 % versus 6,5 %), rhinopharyngite (7,5 % versus 6,9 %), céphalées de tension (7,2 % versus 3,3 %) et céphalée (5,0 % versus 3,3 %).

Ces EI étaient généralement d'intensité faible à modérée.

Données de la semaine 0 à la semaine 52 :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 80,5 % chez les patients traités en continu par APR30.

Chez ces patients, les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été : diarrhée (17,6 %), infections des voies respiratoires supérieures (16,9 %), nausée (15,9 %), rhinopharyngite (15,0 %), céphalée (9,2 %), %, céphalée de tension (6,4 %), douleurs dorsales (5,3 %) et vomissements (5,1 %).

Ces EI étaient généralement d'intensité faible à modérée.

Données à la semaine 104 (disponibles uniquement pour l'étude ESTEEM 1) :

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) chez les patients traités en continu par APR30 a été de 79,4 % de la semaine 0 à la semaine 52 et de 57,9 % de la semaine 52 à la semaine 104.

Chez ces patients, les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) sur la 2^{ème} période ont été de même nature que ceux rapportés lors de la 1^{ère} période mais avec des incidences plus faibles : diarrhées (1,8 % versus 18,7 %), nausées (0,7 % versus 15,2 %), infections des voies respiratoires supérieures (9,7 % versus 18,2 %), rhinopharyngites (6,8 % versus 13,7 %), céphalées de tension (1,6 % versus 9,6 %) et céphalées (0,7 % versus 6,5 %).

8.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase III ont été des affections gastro-intestinales, incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Ces effets indésirables GI ont été généralement de sévérité légère à modérée, 0,3 % des cas de diarrhée et 0,3 % des cas de nausées étant décrits comme sévères. En général, ces effets indésirables sont survenus au cours des deux premières semaines de traitement et se sont résolus en quatre semaines. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), céphalées (7,9 %) et céphalées de tension (7,2 %). Dans l'ensemble, les effets indésirables ont été en majorité jugés comme étant de sévérité légère ou modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement au cours des 16 premières semaines ont été la diarrhée (1,7 %) et les nausées (1,5 %). L'incidence globale des effets indésirables graves a été faible et n'a pas montré d'atteinte de systèmes d'organes spécifiques.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées peu fréquemment dans les études cliniques de l'aprémilast.

Les autres effets indésirables fréquents ont été : bronchite, infections de voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, appétit diminué, insomnie migraine, céphalées de tension, céphalées, toux, vomissements, dyspepsie, selles fréquentes, douleurs abdominales hautes, reflux gastro-oesophagien, dorsalgie et fatigue.

Description de certains effets indésirables :

Perte de poids

Le poids des patients a été mesuré de façon systématique dans les études cliniques. La perte de poids moyenne observée chez les patients traités par l'aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'aprémilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par l'aprémilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids.

Se reporter à la mise en garde supplémentaire à la rubrique 4.4 du RCP concernant les patients présentant une insuffisance pondérale au début du traitement.

Dépression

Pendant la période contrôlée *versus* placebo des études cliniques de phase III dans le psoriasis, une dépression a été rapportée chez 1,2 % des patients (14/1 184) traités par l'aprémilast *versus* 0,5 % des patients (2/418) recevant le placebo. Aucun de ces cas de dépression n'a été grave ni n'a entraîné la sortie de l'étude.

8.2.3 Plan de gestion des risques

Dans le premier plan européen de gestion des risques, 4 risques ont été considérés comme identifiés et 7 autres ont été identifiés comme potentiels, pour lesquels seules des mesures de minimisation des risques de routine sont requises. Aucune mesure de minimisation additionnelle n'a été jugée nécessaire pour l'encadrement de ces risques.

Les risques identifiés importants sont :

- Hypersensibilité
- Interaction pharmacocinétique avec des inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4
- Perte de poids chez les patients avec un IMC < 20 kgm²
- Dépression.

Les risques potentiels importants sont :

- Vascularite
- Risque de tentative de suicide
- Tumeurs malignes
- Nervosité et anxiété
- Infections graves
- Événements indésirables cardiovasculaires majeurs et tachycardie
- Pertes embryo-fœtales et retard de développement fœtal (diminution du poids de fœtus et un retard d'ossification) chez les femmes enceintes exposées à l'aprémilast.

Les activités de pharmacovigilance de routine ont été considérées adéquates à la surveillance de ces risques :

- 3 activités de pharmacovigilance de routine sont en cours pour étudier les tumeurs malignes, la tolérance à long terme, l'efficacité à long terme et évaluer l'existence de risque de naissance anormale pour les patientes enceintes exposées à l'aprémilast ;
- 2 activités ont été planifiées dont un registre européen pour étudier l'hypersensibilité, la dépression, la vascularite, le risque de tentative de suicide, les tumeurs malignes, la nervosité et l'anxiété, les infections graves, les événements cardiovasculaires majeurs et les tachyarythmies ainsi que la tolérance à long terme ;
- une étude *in vitro* est en cours pour étudier les interactions pharmacocinétiques potentielles du métabolite M12 de l'aprémilast.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'aprémilast ont été évaluées dans deux études de phase III de protocoles similaires (n = 844 et n = 411), randomisées en double aveugle, versus placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à un traitement de fond systémique (conventionnel ou biologique) ou à la photothérapie. Conformément au RCP, la posologie a été progressive avant d'atteindre la dose de 30 mg 2 fois/jour.

Il convient de noter que la population incluse dans les études n'est pas celle retenue dans l'indication de l'AMM pour laquelle les patients doivent être en échec ou être intolérants ou avoir une contre-indication aux traitements systémiques conventionnels dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Environ 65 % des patients avaient reçu au moins un traitement systémique antérieurs (conventionnel et/ou biologique et/ou photothérapie) et environ 35 % étaient naïfs de traitements systémiques et/ou photothérapie.

Les deux études ont montré des résultats cohérents et d'amplitude modeste.

Ainsi, dans les deux études, le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 (critère de jugement principal) a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo :

- 1^{ère} étude : 33,1 % versus 5,3 %, soit une différence de 27,8 %, IC_{95%} = [23,1 ; 32,5] (p < 0,0001) ;

- 2^{ème} étude : 28,8 % versus 5,8 % soit une différence de 23,0 %, IC_{95%} = [16,3 ; 29,6] (p < 0,0001).

La supériorité de l'APR30 par rapport au placebo a également été démontrée sur le pourcentage de patients ayant un score sPGA 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire principal) :

- 1^{ère} étude : 21,7 % versus 3,9 %, soit une différence de 17,8 %, IC_{95%} = [13,7 ; 21,9] (p < 0,0001).
- 2^{ème} étude : 20,4 % versus 4,4 %, soit une différence de 16,1 %, IC_{95%} = [10,2 ; 21,9] (p < 0,0001).

Ces résultats ont été confortés par les différentes analyses de sensibilité prévues au protocole.

Les taux de réponse PASI 75 et sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion se sont maintenus jusqu'à la semaine 32 chez les patients traités en continu par APR30 depuis le début de l'étude et chez les patients initialement sous placebo puis traités par APR30 après la semaine 16, les taux de réponse PASI 75 et sPGA 0 ou 1 ont rejoint ceux des patients traités par APR30 en continu (données non comparatives).

La supériorité de l'aprémilast 30 mg 2 fois par jour par rapport au placebo a également été démontrée en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16 dans une étude complémentaire chez 250 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidat à la photothérapie et/ou un traitement systémique conventionnel et qui ne devaient pas avoir d'antécédents de traitement par biothérapie (critères d'inclusion non conformes à l'AMM) : 39,8 % versus 11,9 %, soit une différence de 27,5 %, IC_{95%} = [14,9 ; 40,1] (p < 0,0001).

Cette étude comportait un bras étanercept mais aucune comparaison à l'aprémilast n'était prévue au protocole. L'étanercept (50 mg 1 fois/semaine en injection SC) a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16 : 48,2 % versus 11,9 %, soit une différence de 35,9 %, IC_{95%} = [23,3 ; 48,5] (p < 0,0001).

On ne dispose pas de données comparant l'aprémilast aux autres biothérapies dans le traitement du psoriasis en plaques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques de phase III ont été des affections gastro-intestinales incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), céphalées (7,9 %) et céphalées de tension (7,2 %). Dans l'ensemble, les effets indésirables ont été en majorité jugés comme étant de sévérité légère ou modérée.

08.4 Programme d'études

Etudes prévues au PGR : voir paragraphe 8.2.3

Etude dans le rhumatisme psoriasique (CC-10004-PSA-006) : Etude de phase 3b, multicentrique, randomisée, menée en double-aveugle versus placebo afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast en monothérapie chez des patients atteints de rhumatisme psoriasis actif.

Pédiatrie : étude multicentrique de phase II de tolérance et de pharmacocinétique d'aprémilast chez des patients souffrants de psoriasis en plaques, âgés de 6 à 17 ans, est envisagée dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'antraline et les kératolytiques.

Les traitements systémiques s'adressent aux formes modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit de la photothérapie, des rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), du méthotrexate, de la ciclosporine et des biothérapies (étanercept, infliximab, adalimumab et ustékinumab).

La réponse à la photothérapie (UVA ou puvathérapie et UVB à spectre étroit) est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique, surtout avec la puvathérapie, en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

Selon les experts, le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis.

Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Les anti-TNF α étanercept, infliximab, adalimumab et l'ustékinumab, inhibiteur des interleukines IL-12 et IL-23, doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques parmi la ciclosporine, l'acitrétine, le méthotrexate et la photothérapie.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

OTEZLA est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, OTEZLA peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le psoriasis en plaques est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

► Cette spécialité a un effet symptomatique suspensif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► OTEZLA est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, OTEZLA peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique induit par le psoriasis est important. Il est modéré dans la population, minoritaire, susceptible de bénéficier du traitement.

Compte tenu des situations rares mais graves de psoriasis au cours desquelles les autres traitements systémiques ne peuvent être utilisés et de la toxicité cumulative de ces traitements systémiques qui limitent leur emploi, on peut considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert que l'on peut considérer comme important, d'un point de vue de santé publique, du fait de la gravité de l'état des patients qui peuvent en bénéficier.

Au vu des données des essais disponibles, uniquement versus placebo, et en l'absence de données de tolérance à long terme, il n'est pas démontré d'impact supplémentaire en termes de morbidité par rapport aux alternatives existantes.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour OTEZLA.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OTEZLA est modéré dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie) et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités OTEZLA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

010.3 Population cible

La population cible d'OTEZLA est définie par les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA associé ou non au psoralène (PUVA-thérapie).

La prévalence du psoriasis est variable d'un pays à l'autre dans le monde, en particulier en Europe où elle est comprise entre 1,2 % à 8,5 % selon les données disponibles⁵. Une étude française a mis en évidence une prévalence de 5,2 %⁶ dans la population adulte. Toutefois, cette étude est basée sur la déclaration des patients et non un diagnostic, par conséquent, cette valeur est probablement surestimée. Les données anglaises reposant sur des bases de données ont mis évidence une prévalence de 1,3 à 2,6 % mais qui est certainement surestimée du fait de la méthodologie. Dans une étude italienne, la prévalence a été estimée à 3,1 %. Compte tenu de ces éléments, la prévalence du psoriasis en France peut être estimée entre 2 et 3 %. Selon les données INED 2015, cela représenterait 1 à 1,5 millions de personnes.

Le nombre d'adultes atteints d'un psoriasis modéré ou sévère est estimé^{2,7} à environ 20 à 24 % soient 240 000 à 360 000 patients.

Il n'existe pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer la proportion de patients en échec aux traitements systémiques conventionnels.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

OTEZLA 10 mg, OTEZLA 20 mg, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé, comporte un étui de 4 comprimés de 10 mg, 4 comprimés de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg, ce qui permet une phase d'initiation de 5 jours plus 9 jours à la posologie recommandée de 30 mg deux fois par jour, soit un total de 14 jours de traitement.

OTEZLA 30 mg comprend 56 comprimés ce qui permet un traitement de 28 jours. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

⁵ Parisi R, Symmons D, Griffiths C et al. Global epidemiology of psoriasis : a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* (2013) 133, 377–385

⁶ Wolkenstein P¹, Revuz J, Roujeau JC et al. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology*. 2009;218:103-9

⁷ Medline plus/Psoriasis/National Foundation Psoriasis – site consulté le 1er avril 2009

012 ANNEXES

012.1 PASI et PASI 75

Le PASI (score d'étendue et de sévérité du psoriasis - *Psoriasis Area and Severity Index*) est un indice qui évalue la gravité du psoriasis selon l'examen de la surface atteinte (épaisseur, rougeur, desquamation). L'échelle de l'indice va de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale).

L'indice PASI combine l'évaluation de la surface atteinte sur quatre parties du corps : la tête et le cou, les membres supérieurs, le tronc et les membres inférieurs. On attribue à chaque partie atteinte une valeur numérique de 1 à 6 correspondant à la proportion de peau atteinte par le psoriasis :

- 1 : 0 à 9 %
- 2 : 10 à 29 %
- 3 : 30 à 49 %
- 4 : 50 à 69 %
- 5 : 70 à 89 %
- 6 : 90 à 100 %

Pour chaque partie du corps, la présence de trois signes de la maladie (érythème, épaisseur et desquamation) est évaluée sur une échelle en cinq points :

- 0 : aucune
- 1 : faible
- 2 : modérée
- 3 : grave
- 4 : très grave.

Pour chaque partie du corps, les cotes des trois signes (érythème, épaisseur et desquamation) sont additionnées puis multipliées par la valeur numérique correspondant à la proportion de peau atteinte.

Les résultats obtenus sont ensuite multipliés par les coefficients suivants qui représentent la part de chaque partie du corps dans la surface corporelle totale :

- cou et tête : 0,1
- membres supérieurs : 0,2
- tronc : 0,3
- membres inférieurs : 0,4.

Finalement, les cotes des quatre parties du corps sont additionnées pour donner l'indice PASI global.

Le score PASI 75 est défini par le pourcentage de patients ayant amélioré de 75 % le score PASI.

012.2 sPGA

Le sPGA (*Static Physician Global Assessment*) représente l'évaluation globale par le médecin de la sévérité de la maladie à un moment donné. Les lésions sont classées en prenant en compte l'érythème, la desquamation et l'épaisseur de la plaque.

Le sPGA comprend 5 niveaux de sévérité :

- 0 = « blanchi »
- 1 = « presque blanchi »
- 2 = « léger »
- 3 = « modéré »
- 4 = « sévère »