

**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	<b>L04AA32 (immunosuppresseur sélectif)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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. »</b>

SMR	<p>En l'absence de données sur la destruction articulaire et de données spécifiques sur l'intérêt de l'aprémilast en monothérapie, le service médical rendu par OTEZLA en monothérapie est <u>insuffisant</u> dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.</p> <p>Dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée, le service médical rendu par OTEZLA est <u>faible</u>.</p>
ASMR	<p>Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données <i>versus</i> comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données <i>versus</i> comparateur actif, de données spécifiques en monothérapie, de données sur des critères plus contraignants tels que les réponses ACRm50 et ACRm70, et de données sur la destruction articulaire, la place d'OTEZLA dans la stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique est limitée.</p> <p>Du fait de sa bonne tolérance et de l'absence de nécessité d'un pré-bilan thérapeutique et d'un suivi particulier, OTEZLA peut avoir un intérêt dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée.</p>

## 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 rhumatologie. L'indication en dermatologie fait l'objet d'un autre avis.

L'aprémilast appartient à une nouvelle classe thérapeutique ayant une indication dans le traitement du rhumatisme psoriasique, 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 semaines<sup>1</sup> (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 rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire chronique appartenant à la famille des spondylarthrites. Son tableau clinique et radiologique polymorphe comporte :

- des manifestations articulaires propres aux spondylarthrites dont des arthrites périphériques, une atteinte axiale ou des enthésites pouvant exister isolément, successivement, ou en association chez un même malade,
- des manifestations extra-articulaires comprenant entre autres des atteintes cutanées : psoriasis cutané et/ou unguéal.

<sup>1</sup> Des données à 104 semaines sont disponibles mais ne sont pas intégrées dans le RCP actuel.

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Parmi les traitements de fond, on distingue les traitements de fond conventionnels qui sont le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine (hors AMM) et, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à ces derniers, les biothérapies (anti-TNF, inhibiteur d'interleukines).

Les anti-TNF ayant l'AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique sont l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol.

Depuis septembre 2013, une première biothérapie inhibitrice d'interleukines a obtenu une AMM dans le rhumatisme psoriasique : l'ustékinumab.

Le manque d'efficacité, primaire et secondaire, les contre-indications et les intolérances à ces biothérapies conduisent à les utiliser de façon rotationnelle. Par conséquent, il existe toujours un besoin thérapeutique dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

L'aprémilast, appartenant à la classe des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (PDE4), peut constituer une nouvelle alternative thérapeutique.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT (motif)	SMR	ASMR
<b>Anti-TNF</b>				
ENBREL (étanercept)  PFIZER	« Traitement du RP actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de RP, <b>et ralentit la progression des dommages structuraux</b> articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie. »*	29/10/2003 (inscription dans le RP)	Important	« ENBREL apporte une ASMR importante ( <b>niveau II</b> ) par <b>rapport au MTX</b> chez les patients présentant un RP périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant à ce produit. Cette ASMR ne concerne pas les patients atteints d'un rhumatisme axial exclusif ».
HUMIRA (adalimumab)  ABBVIE	HUMIRA est indiqué pour le traitement du RP actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA <b>ralentit la progression des dommages structuraux</b> articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.*	02/11/ 2005 (inscription dans le RP)	Important	« HUMIRA <b>partage l'ASMR importante (niveau II) d'ENBREL</b> chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate ».
REMICADE (infliximab)  MSD FRANCE	REMICADE est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un précédent traitement avec les DMARD a été inadéquate. REMICADE doit être administré : - <u>en association avec le MTX</u> ; - <u>ou seul</u> chez les patients qui ont montré une intolérance au MTX ou chez lesquels le MTX est contre-indiqué. Il a été démontré que REMICADE améliorerait la fonction physique chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et <b>ralentissait l'évolution de l'arthrite périphérique</b> à la radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.*	26/04/2006 (inscription dans le RP)	Important	« En association au MTX, REMICADE <b>partage l'ASMR importante (niveau II) des autres anti-TNF</b> , chez les patients ayant un RP actif et évolutif dont la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe vs les autres anti-TNF et vs MTX. »

<p>SIMPONI (golimumab)</p> <p>MSD FRANCE</p>	<p>SIMPONI, <u>seul ou en association avec le MTX</u>, est indiqué dans le traitement du RP actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate. Il a été démontré que SIMPONI <b>ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire</b> périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique.*</p>	<p>01/02/2012 (inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>« La spécialité SIMPONI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V, inexistante</b>) par <b>rapport aux autres anti-TNF</b> dans la prise en charge des patients atteints de RP. »</p>
<p>CIMZIA (certolizumab pégol)</p> <p>UCB PHARMA SA</p>	<p>CIMZIA, <u>en association au méthotrexate (MTX)</u>, est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARD) est inadéquate.</p> <p>CIMZIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.</p>	<p>04/11/2015 (réévaluation du SMR)</p>	<p>Important</p>	<p>« La spécialité CIMZIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V, inexistante</b>) par <b>rapport aux autres anti-TNF</b> dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en échec des traitements de fond (DMARD). »</p> <p>(01/10/2014 : inscription dans le RP)</p>
<b>Inhibiteur d'interleukines</b>				
<p>STELARA (ustékinumab)</p> <p>JANSEN-CILAG</p>	<p>STELARA, <u>seul ou en association avec le méthotrexate (MTX)</u>, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p>	<p>15/10/2014 (inscription dans le RP)</p>	<p>Modéré</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de données comparant STELARA aux anti-TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>- d'une démonstration sur la destruction articulaire chez les patients naïfs d'anti-TNF<math>\alpha</math> sur un critère de jugement secondaire,</li> <li>- de l'absence de démonstration de son efficacité sur la destruction articulaire en cas d'échec d'un ou plusieurs anti-TNF<math>\alpha</math> et</li> <li>- de l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité sur la destruction articulaire,</li> </ul> <p>STELARA, seul ou en association au méthotrexate, <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante)</b> par rapport aux anti-TNF-<math>\alpha</math> dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate.</p>

\*Il est à noter que pour les spécialités ENBREL, REMICADE, HUMIRA et SIMPONI, faute de données suffisantes, la mention relative à la démonstration de l'effet structural dans le rhumatisme psoriasique ne figurait pas dans le libellé de leur indication au moment de l'examen initial par la Commission de la transparence et a été rajoutée par la suite sur la base de données complémentaires.

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► 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 <sup>2</sup> - 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 <sup>3</sup>	
Suède	Oui	Psoriasis (indication AMM) Rhumatisme psoriasique (indication AMM avec restriction à la monothérapie)
Suisse	Evaluation en cours	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 3 études de phase III, randomisées en double aveugle versus placebo (PALACE 1, 2 et 3) chez des patients ayant un rhumatisme psoriasique actif avec une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur ou actuel et/ou à un médicament biologique. Ces trois études ont un protocole similaire.

Une quatrième étude de phase III (PALACE 4) a évalué l'efficacité et la tolérance de deux doses d'aprémilast (20 et 30 mg) versus placebo chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique naïfs de traitement antérieurs par DMARD. La population de l'étude ne correspondant pas à celle

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

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



de l'AMM, les résultats d'efficacité de cette étude ne sont pas présentés. Toutefois, les données de tolérance ont été prises en compte et regroupées avec celles des 3 autres études.

## 08.1 Efficacité

	Etudes PALACE 1, 2 et 3
Objectif principal de l'étude	<b>Evaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses de l'aprémilast (20 mg ou 30 mg 2x/jour) par rapport au placebo sur les signes et symptômes du rhumatisme psoriasique après 16 semaines d'administration.</b>
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adultes avec rhumatisme psoriasique documenté depuis au moins 6 mois et défini par la classification CASPAR ;</li> <li>▪ Nombre d'articulations gonflées et douloureuses <math>\geq 3</math> malgré un traitement antérieur ou actuel par DMARD ;</li> <li>▪ Si prise de méthotrexate (MTX), léflunomide (LEF) ou sulfasalazine (SSZ), le patient devait être traité depuis au moins 16 semaines et recevoir une dose stable au moins pendant 4 semaines avant la sélection et pendant les 24 premières semaines de l'étude (MTX oral <math>\leq 25</math> mg/semaine, MTX parentéral <math>\leq 25</math> mg/semaine ; LEF <math>\leq 20</math> mg/jour ; SSZ <math>\leq 2</math>g/jour). Une réduction de dose des DMARDs était permise après la semaine 24.</li> <li>▪ Si prise de corticoïdes oraux, la dose de prednisone <math>\leq 10</math> mg/jour devait être stable pendant au moins 1 mois avant la sélection.</li> <li>▪ Si prise d'AINS ou d'analgésiques stupéfiants, la dose devait être stable pendant au moins 2 semaines avant la sélection et pendant les 24 premières semaines de l'étude.</li> <li>▪ Pour l'étude <b>PALACE 3 uniquement</b>, les patients inclus devaient également présenter une plaque de <b>psoriasis</b> <math>\geq 2</math> cm.</li> </ul>
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maladies rhumatologiques et auto-immunes autres que le rhumatisme psoriasique, notamment le lupus érythémateux disséminé, la maladie mixte du tissu conjonctif, la sclérodermie, la polymyosite ou la fibromyalgie ; Antécédent(s) ou actuelle inflammation articulaire autre que le rhumatisme psoriasique ;</li> <li>▪ Utilisation, dans les 4 semaines précédant la randomisation, de thérapie systémique suivante : cyclosporine ou autres inhibiteurs de la calcineurine, corticostéroïdes et autres traitements de fond, rétinoïdes oraux, mycophénolate, thioguanine, hydroxyurée, sirolimus, tacrolimus, azathioprine, acide fumarique ;</li> <li>▪ Echec thérapeutique &gt; 3 agents pour le traitement du RP (DMARDs ou médicament biologique ou &gt; 1 anti-TNF) ;</li> <li>▪ Photothérapie ou traitement systémique au cours des 4 semaines précédant la randomisation ;</li> <li>▪ <b>Traitement par adalimumab, étanercept, golimumab, infliximab, certolizumab ou tocilizumab au cours des 12 semaines précédant la randomisation ;</b></li> <li>▪ <b>Traitement par aléfacept ou ustékinumab au cours des 24 semaines précédant la randomisation ;</b></li> </ul> <p>Utilisation d'un médicament en cours de développement au cours des 4 semaines précédant la randomisation.</p>
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aprémilast 20 mg 2x/jour (APR20)</li> <li>▪ <b>Aprémilast 30 mg 2x/jour (APR30)</b></li> <li>▪ <b>Placebo (PBO)</b></li> </ul> <p><b>Note</b> : La dose d'aprémilast 20 mg 2x/jour n'ayant pas été validée par l'AMM, les résultats pour ce dosage ne sont pas présentés ci-après.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Chaque étude était composée de deux phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Phase randomisée contrôlée versus placebo – semaines 0-24</b></li> </ul> <p>Les patients étaient randomisés, selon un ratio 1 : 1 : 1, dans le groupe APR20 dans le groupe APR30 ou dans le groupe PBO.</p> <p><u>A la semaine 16</u> (date d'évaluation du critère principal), tous les patients n'ayant pas une amélioration du nombre d'articulations gonflées et douloureuses d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion entraient dans un protocole d'échappement précoce (EP) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients dans le groupe PBO entrant dans le protocole d'EP étaient randomisés de nouveau selon un ratio 1 :1 dans le groupe APR20 (PBO/APR20 EP) ou dans le groupe APR30 (PBO/APR30 EP) avec une période de titration au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement.</li> <li>- Les patients des groupes APR20 ou APR30 présentant le critère d'EP continuaient à recevoir le même dosage de l'aprémilast initialement attribué (APR/20 EP ou APR/30 EP).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Phase d'extension à long terme – de semaine 24 à 5 ans</b></li> </ul>

	<p>A la semaine 24, tous les patients restés dans le groupe PBO étaient randomisés de nouveau selon un ratio 1 :1 afin de recevoir l'aprémilast 20 mg, 2 x/jour (groupe de traitement PBO/APR20) ou l'aprémilast 30 mg, 2x/jour (groupe de traitement PBO/APR30) avec une période de titration au cours de la 1<sup>re</sup> semaine de traitement. Les patients ayant reçu l'aprémilast avant la semaine 24 (c'est-à-dire les patients initialement dans le groupe aprémilast ou les patients inclus dans EP à la semaine 16) devaient rester sous traitement par APR.</p> <p>L'aveugle était maintenu jusqu'à la visite 52 semaines.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant une réponse ACR20 modifié (ACRm20) à la semaine 16 (voir définition en annexe).
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Les critères secondaires étaient évalués selon un test hiérarchique selon l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ la variation du score HAQ-DI à la semaine 16 par rapport à l'inclusion (voir définition en annexe)</li> <li>▪ Pourcentage de patients ayant une réponse ACRm20 après 24 semaines de traitement ;</li> <li>▪ Variation du score HAQ-DI à la semaine 24 ;</li> <li>▪ Variation du score du domaine Fonction Physique (FP) du questionnaire de santé SF-36v2 (voir définition en annexe) à la semaine 16 ;</li> <li>▪ Pourcentage de patients ayant une réponse PsARC modifié (voir définition en annexe) à la semaine 16 ;</li> <li>▪ Pour PALACE 3 uniquement, proportion de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 (voir définition en annexe) ;</li> <li>▪ Variation du score de la douleur évaluée par le patient à la semaine 16 ;</li> <li>▪ Variation du score MASES (voir définition en annexe) chez les patients présentant une enthésite à la semaine 16 ;</li> <li>▪ Variation du score de sévérité de la dactylite chez les patients présentant une dactylite à la semaine 16 ;</li> <li>▪ Variation du score CDAI (voir définition en annexe) à la semaine 16.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le calcul de l'effectif à inclure dans l'étude (165 patients dans chaque bras) était basé sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte d'une réponse ACRm20 de 20% dans le groupe placebo (sur la base des résultats de l'étude de phase II CC-10004-PSA-001) ;</li> <li>- démonstration d'une <b>supériorité de 20% en valeur absolue en faveur d'une dose de l'aprémilast par rapport au placebo en termes de réponse ACRm20</b> ;</li> <li>- une puissance de 95 % ;</li> </ul> <p>avec un alpha de 0,025.</p>
Analyse statistique	<p>Les <b>analyses principales</b> d'efficacité étaient réalisées sur la <b>population FAS (Full Analysis Set : tous les patients randomisés)</b>. Pour les analyses principales, les méthodes d'imputation des données manquantes reposaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sur la méthode LOCF pour le nombre d'articulations gonflées et douloureuses manquants, et</li> <li>- sur la méthode d'imputation NRI pour le statut de la réponse.</li> </ul> <p>L'aveugle restant maintenu jusqu'à 52 semaines, les analyses principales de l'efficacité devaient être effectuées une fois que tous les patients avaient terminé la phase contrôlée <i>versus</i> placebo (24 semaines ou arrêt anticipé).</p> <p>Des tests statistiques formels ont été réalisés de manière séquentielle pour le critère principal puis pour les critères secondaires évalués à la semaine 16 ou 24. Les comparaisons par paire (APR30 versus placebo et APR20 versus placebo) pour chaque critère ont été réalisées en utilisant la procédure d'Hochberg.</p> <p>En particulier, pour le critère principal (réponse ACRm20 à la semaine 16), si les valeurs p bilatérales pour les 2 comparaisons par paire étaient <math>\leq 0,005</math>, alors les 2 résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs et les 2 doses de l'aprémilast étaient déclarées comme étant significativement supérieures au placebo.</p> <p>Dans le cas où les 2 doses de l'aprémilast étaient significativement supérieures au placebo en termes de réponse ACRm20, alors les comparaisons par paire (APR30 versus placebo et APR20 versus placebo) étaient poursuivies pour les critères secondaires. La séquence des tests hiérarchiques prévus au protocole pour l'analyse des critères secondaires est décrite plus haut à la section « critères de jugement secondaires ».</p>

## **Résultats :**

### **► Caractéristiques des patients inclus et effectifs des études**

#### **PALACE 1**

Un total de 504 patients a été randomisé (population FAS), dont 168 dans chaque groupe de traitement.

Le pourcentage de patients ayant terminé les 16 premières semaines de l'étude (date d'évaluation du critère principal) a été de 93,3 %. Près de deux-tiers des patients randomisés dans le groupe placebo (63,7 %) ont été inclus dans le protocole d'échappement précoce à la semaine 16.

Un total de 444/504 patients (88,1 %) a terminé la phase contrôlée *versus* placebo (semaine 0-24) dont 89,3% des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et 88,1% des patients initialement randomisés dans le groupe APR30.

A la semaine 52, un total de 130 patients avait été traité par APR30 en continu, 34 patients avaient initialement reçu du placebo puis APR30 à compter de la semaine 16 (groupe PBO/APR30 EP) et 22 patients avaient reçu du placebo puis APR30 à compter de la semaine 24 (groupe PBO/APR30).

#### **PALACE 2**

Un total de 484 a été randomisé (population FAS) dont 159 dans le groupe de placebo, 163 patients dans le groupe APR20 et 162 patients dans le groupe APR30.

Le pourcentage de patients ayant terminé les 16 premières de l'étude a été de 92,6 % (évaluation du critère principal). Plus de la moitié des patients randomisés dans le groupe placebo (55,3 %) ont été inclus dans le protocole d'échappement précoce à la semaine 16.

Un total de 428/484 patients (88,4%) a terminé la phase contrôlée *versus* placebo (semaine 0-24) dont 89,9% des patients du groupe placebo, 87,7% des patients dans le groupe APR20 et dans le groupe APR30.

A la semaine 52, un total de 114 patients avait été traité par APR30 en continu, 34 patients avaient initialement reçu du placebo puis APR30 à compter de la semaine 16 (groupe PBO/APR30 EP) et 28 patients avaient reçu du placebo puis APR30 à compter de la semaine 24 (groupe PBO/APR30).

#### **PALACE 3**

Un total de 505 patients a été randomisés (population FAS) dont 169 patients dans le groupe de placebo, 169 patients dans le groupe APR20 et 167 patients dans le groupe APR30.

Le pourcentage de patients ayant terminé les 16 premières semaines de l'étude a été de 92,9 % patients (évaluation du critère principal). Plus de la moitié des patients randomisés dans le groupe placebo (57,4 %) ont été inclus dans le protocole d'échappement précoce à la semaine 16.

Un total de 438/505 patients (86,7 %) ont terminé la phase contrôlée *versus* placebo (semaine 0-24) dont 86,4 % des patients du groupe placebo et 86,8 % dans le groupe APR30.

A la semaine 52, un total de 126 patients avait été traité par APR30 en continu, 44 patients avaient initialement reçu du placebo puis APR30 à compter de la semaine 16 (groupe PBO/APR30 EP) et 23 patients avaient reçu du placebo puis APR30 à compter de la semaine 24 (groupe PBO/APR30).

Les caractéristiques démographiques, pathologiques et thérapeutiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les études et entre les groupes de traitement (voir Tableau 1).

## Caractéristiques démographiques (tableau 1) :

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de patients à l'inclusion – PALACE 1, 2 et 3**

	Placebo	APR20	APR30	Total
<b>PALACE 1</b>	N = 168	N = 168	N = 168	N=504*
Age, moyenne (ET), années	51,1 (12,1)	48,7 (11,0)	51,4 (11,7)	50,4 (11,7)
Age ≥ 65 ans, n	19 (11,3%)	11 (6,5%)	22 (13,1%)	52 (10,3%)
Sexe féminin, n	80 (47,6%)	83 (49,4%)	92 (54,8%)	255 (50,6%)
Poids, moyenne (ET), kg	89,8 (22,4)	88,8 (21,1)	87,1 (19,6)	88,8 (21,0)
IMC, moyenne (ET), kg/m <sup>2</sup>	31,1 (6,6)	30,9 (7,3)	30,6 (5,9)	30,9 (6,6)
<b>PALACE 2</b>	N = 159	N = 163	N = 162	N = 484*
Age, moyenne (ET), années	51,2 (11,0)	50,9 (11,8)	50,5 (11,2)	50,9 (11,3)
Age ≥ 65 ans, n	16 (10,1%)	14 (8,6%)	18 (11,1%)	48 (9,9%)
Sexe féminin, n	85 (53,5%)	95 (58,3%)	95 (58,6%)	275 (56,8%)
Poids, moyenne (ET), kg	84,9 (20,3)	82,7 (21,9)	82,7 (18,9)	83,4 (20,4)
IMC, moyenne (ET), kg/m <sup>2</sup>	29,5 (6,5)	29,3 (6,6)	29,2 (6,2)	29,3 (6,4)
<b>PALACE 3</b>	N = 169	N = 169	N = 167	N = 505*
Age, moyenne (ET), années	49,5 (11,6)	49,6 (12,1)	49,9 (11,4)	49,7 (11,7)
Age ≥ 65 ans, n	14 (8,3%)	17 (10,1%)	15 (9,0%)	46 (9,1%)
Sexe féminin, n	91 (53,8%)	90 (53,3%)	88 (52,7%)	269 (53,3%)
Poids, moyenne (ET), kg	84,5 (20,0)	86,4 (20,1)	83,7 (20,1)	84,9 (20,1)
IMC, moyenne (ET), kg/m <sup>2</sup>	29,5 (6,4)	30,1 (6,3)	29,2 (6,4)	29,6 (6,3)

\* Le n correspondait au nombre de patients randomisés ; le nombre réel de patients disponibles pour chaque critère d'évaluation peut varier.

Sources : *Clinical Study Report CC-10004-PSA-002, Tableau 10 p.86, 87, 88. Clinical Study Report CC-10004-PSA-003, Tableau 10 p.85 à 87. Clinical Study Report CC-10004-PSA-004, Tableau 10 p. 86 à 88.*

### Caractéristiques du rhumatisme psoriasique à l'inclusion :

La durée moyenne du rhumatisme psoriasique était comprise entre 7,3 et 7,5 ans. Leur score HAQ-DI à l'inclusion était en moyenne de 1,2. Entre 57,4 % et 67,9 % des patients avaient des enthésites et entre 35,1 % et 47,9 % avaient des dactylites.

### Usage antérieur de traitements en relation avec le psoriasis :

Entre 71,9 et 83,5 % des patients avait déjà utilisé des DMARDs et entre 15,3 et 27,9 % avaient eu une exposition antérieure à des médicaments biologiques.

Entre 5 % (PALACE 2) et 9 % (PALACE 1 et 3) étaient en échec à un médicament biologique.

A l'inclusion, entre 60,6 % et 70,2 % des patients recevaient au moins un DMARD.

## **► Résultats de la phase randomisée versus placebo (semaines 0 à 24)**

### Critère de jugement principal : réponse ACRm20 à la semaine 16

Dans les 3 études, après 16 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant une réponse ACRm20 a été plus important dans le groupe APR30 que dans le groupe placebo (voir Tableau 2).

### Critères de jugement secondaire :

Conformément au plan d'analyse statistique, une série de tests hiérarchiques a été réalisée pour les critères secondaires.

La supériorité de l'APR30 par rapport au placebo a été démontrée pour les 6 premiers critères secondaires pour l'étude PALACE 1, les 5 premiers critères de jugement secondaires pour l'étude PALACE 2 et les 7 premiers critères secondaires pour l'étude PALACE 3 notamment la variation du score fonctionnel HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 16 (voir tableau 3), la réponse ACRm20 à la semaine 24 (voir tableau 4) et la variation du score HAQ-DI à la semaine 24 (voir tableau 5) qui sont les 3 premiers critères de jugement secondaires de la hiérarchie. De ce fait, on ne dispose pas de données sur la réponse ACR50 ou ACR70.

**Tableau 2 : pourcentage de patients avec une réponse ACRm20 à la semaine 16 (FAS, NRI) - PALACE 1, 2 et 3**

	Placebo	APR20	APR30
<b>PALACE 1</b>	N = 168	N = 168	N = 168
Répondeurs ACR20 à la semaine 16, n (%)	32 (19,0)	51 (30,4)	64 (38,1)
Comparaison des traitements (APR30 – placebo)			
Différence [IC 95%] <sup>a</sup>	--	11,3 (2,2; 20,4)	19,0 (9,7; 28,3)
p <sup>b</sup>	--	<b>0,0166</b>	<b>0,0001</b>
<b>PALACE 2</b>	N = 159	N = 163	N = 162
Répondeurs ACR20 à la semaine 16, n (%)	30 (18,9)	61 (37,4)	52 (32,1)
Comparaison des traitements (APR30 – placebo)			
Différence [IC 95%] <sup>a</sup>		18,7 (9,1; 28,2)	13,4 (4,0; 22,7)
p <sup>b</sup>		<b>0,0002</b>	<b>0,0060</b>
<b>PALACE 3</b>	N = 169	N = 169	N = 167
Répondeurs ACR20 à la semaine 16, n (%)	31 (18,3)	48 (28,4)	68 (40,7)
Comparaison des traitements (APR30 – placebo)			
Différence [IC 95%] <sup>a</sup>		9,8 (1,1; 18,6)	22,3 (13,0; 31,6)
p <sup>b</sup>		<b>0,0295</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

<sup>a</sup> La différence ajustée était la moyenne pondérée des différences de traitement à travers les 2 strates de l'utilisation des DMARD à l'inclusion avec le poids CMH. L'IC<sub>95%</sub> bilatéral était basé sur une approximation normale de la moyenne pondérée.

<sup>b</sup> Les valeurs de p bilatérales étaient basées sur le test CMH ajusté pour une utilisation de DMARD à l'inclusion.

Dans les trois études, l'APR30 a été supérieur au placebo en termes de variation du score HAQ-DI, toutefois, la différence observée a été cliniquement pertinente (> - 0,13 %) dans les études PALACE 1 et 2 mais pas dans l'étude PALACE 3.

**Tableau 3 : variation du score HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 16 (FAS) – PALACE 1, 2 et 3**

Groupe de traitement	n <sup>a</sup>	Moyenne à l'inclusion	Moyenne à 16 semaines	Variation par rapport à l'inclusion		Comparaison des traitements	
				Moyenne ajustée (ET) <sup>b</sup>	Médiane (Min – Max)	Différence en moyenne ajustées	p
<b>PALACE 1</b>							
Placebo	165	1,206	1,110	-0,086 (0,0360)	-0,125 (-1,88 ; 1,13)	--	--
APR30	159	1,231	0,972	-0,244 (0,0364)	0,250 (-2,13 ; 1,00)	-0,159	<b>0,0017</b>
<b>PALACE 2</b>							
Placebo	153	1,147	1,078	-0,053 (0,0358)	-0,125 (-1,63 ; 1,25)	--	--
APR30	154	1,222	0,995	-0,193 (0,0354)	-0,125 (-1,50 ; 0,88)	-0,140	<b>0,0042</b>
<b>PALACE 3</b>							
Placebo	163	1,160	1,091	-0,065 (0,0335)	0,000 (-1,50 ; 1,13)	--	--
APR30	160	1,160	0,965	-0,192 (0,0339)	-0,125 (-1,63 ; 1,25)	-0,127	<b>0,0073</b>

<sup>a</sup> Les patients, avec une valeur initiale et au moins 1 valeur post-inclusion à ou avant la semaine 16, étaient inclus.

<sup>b</sup> La moyenne ajustée (ET) et la p-value étaient basées sur un modèle ANCOVA pour la variation entre l'inclusion et la semaine 16, avec un groupe de traitement et l'utilisation DMARDs à l'inclusion comme facteurs et la valeur initiale comme co-variable. Les p-values en gras étaient considérées comme statistiquement significatives.

**Tableau 4 : Réponse ACRm20 à la semaine 24 – PALACE 1, 2 et 3**

	Placebo PALACE 1 N = 168 PALACE 2 N = 159 PALACE 3 N = 169	APR30 PALACE 1 N = 168 PALACE 2 N = 162 PALACE 3 N = 167
<b>PALACE 1</b>		
Répondeurs ACR20 à la semaine 24, n (%)	22 (13,1)	59 (35,1)
Différence [IC 95%] <sup>a</sup>	--	22,2 (13,4; 30,9)
p <sup>b</sup>	--	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>PALACE 2</b>		
Répondeurs ACR20 à la semaine 24, n (%)	25 (15,7)	40 (24,7)
Différence [IC 95%] <sup>a</sup>		9,2 (0,5; 17,8)
p <sup>b</sup>		<b>0,0394</b>
<b>PALACE 3</b>		
Répondeurs ACR20 à la semaine 24, n (%)	26 (15,4)	52 (31,1)
Différence [IC 95%] <sup>a</sup>		15,5 (6,7; 24,3)
p <sup>b</sup>		<b>0,0007</b>

<sup>a</sup> La différence ajustée était la moyenne pondérée des différences de traitement à travers les 2 strates de l'utilisation des DMARDs à l'inclusion avec le poids CMH. L'IC95% bilatérale était basée sur une approximation normale de la moyenne pondérée.

<sup>b</sup> Les valeurs bilatérales étaient basées sur le test CMH ajusté pour une utilisation d'DMARDs à l'inclusion. Les p en gras étaient considérés comme statistiquement significatifs.

**Tableau 5 : variation du score HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 24 (FAS ; LOCF) – PALACE 1, 2 et 3**

	n <sup>a</sup>	Moy à l'inclusion	Moy à la visite	Δ par rapport à l'inclusion		Comparaison des traitements	
				Moy ajustée (ET) <sup>b</sup>	Méd (Min;Max)	≠ moy <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>PALACE 1</b>							
PBO	165	1,206	1,118	-0,076 (0,0369)	-0,125 (-1,38;1,13)	--	--
APR30	161	1,238	0,964	-0,258 (0,0371)	-0,250 (-2,13;1,00)	-0,182	<b>0,0005</b>
<b>PALACE 2</b>							
PBO	153	1,147	1,051	-0,085 (0,0377)	-0,125 (-2,00;1,25)	--	--
APR30	154	1,222	0,987	-0,206 (0,0372)	-0,250 (-1,38;1,50)	-0,121	<b>0,0191</b>
<b>PALACE 3</b>							
PBO	163	1,160	1,101	-0,053 (0,0350)	0,000 (-1,13;1,25)	--	--
APR30	161	1,159	0,962	-0,192 (0,0353)	-0,125 (-1,75;1,50)	-0,139	<b>0,0050</b>

<sup>a</sup> Les patients avec une valeur initiale et au moins une valeur post-inclusion à ou avant la visite ont été inclus.

<sup>b</sup> A la visite, les moyennes ajustées (ET) et les p-value basées sur le modèle ANCOVA pour la variation par rapport à l'inclusion, avec le groupe de traitement et l'utilisation des DMARDs à l'inclusion comme facteurs, et la valeur initiale comme co-variable. Les p-values en gras étaient considérées comme statistiquement significatives.

La réponse PASI 75 a été évaluée uniquement dans l'étude PALACE 3.

Dans cette étude, les patients ayant une surface corporelle atteinte par le psoriasis supérieure à 3 % à l'inclusion ont été évalués pour leur réponse PASI 75 (proportion de patients ayant une réduction de 75 % de la surface corporelle atteinte) à la semaine 16.

A l'issue des 16 semaines de traitement, la proportion de patients répondeurs PASI 75 a été plus importante dans le groupe APR30 (22,2 %) que dans le groupe placebo (7,9 %) (p = 0,0062).



## ► Résultats de la phase d'extension à long terme (semaines 52 et 104)

Les résultats disponibles à ce jour sont ceux à la **semaine 52** pour les trois études PALACE et ceux à la **semaine 104** pour l'étude PALACE 1.

Seuls les résultats des patients traités en continu par l'aprémilast 30 mg seront présentés afin de décrire le maintien de l'efficacité à long terme.

Pour les patients initialement randomisés dans le groupe APR30 et qui ont continué à prendre l'APR30, dans les 3 études, le taux de réponse ACRm20 a continué à augmenter entre la semaine 24 et la semaine 52 et s'est maintenu (voir Tableau 6).

**Tableau 6 : Réponse ACRm20 au cours de la phase semaines 0 à 52 chez les patients du groupe APR30 qui ont poursuivi l'APR30 après la semaine 24 - PALACE 1, 2 et 3**

Réponse ACR 20	PALACE 1 n/m (%) [IC 95%]	PALACE 2 n/m (%) [IC 95%]	PALACE 3 n/m (%) [IC 95%]
<b>Semaine 16</b>	64/150 (42,7) [34,6 ; 51,0]	52/145 (35,9) [28,1 ; 44,2]	69/154 (44,8) [36,8 ; 53,0]
<b>Semaine 24</b>	73/145 (50,3) [41,9 ; 58,7]	60/138 (43,5) [35,1 ; 52,2]	63/145 (43,4) [35,2 ; 51,9]
<b>Semaine 40</b>	80/140 (57,1) [48,5 ; 65,5]	61/121 (50,4) [41,2 ; 59,6]	82/131 (62,6) [53,7 ; 70,9]
<b>Semaine 52</b>	71/130 (54,6) [45,7 ; 63,4]	61/116 (52,6) [43,1 ; 61,9]	80/127 (63,0) [54,0 ; 71,4]

Dans l'étude PALACE 1, les résultats ont montré que chez les patients traités en continu par APR30, le taux de réponse ACRm20 s'est maintenu jusqu'à la semaine 104.

Pour les patients initialement randomisés dans le groupe APR30 et qui ont continué à prendre l'aprémilast, dans les 3 études, le score HAQ-DI a continué de diminuer par rapport à l'inclusion ou a au moins été maintenue entre la semaine 24 et la semaine 52. Ces diminutions par rapport à l'inclusion étaient supérieures à 0,13 point, seuil retenu par le laboratoire comme différence minimale cliniquement pertinente, toutefois, cette valeur ne fait pas l'objet d'un consensus.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données des trois études PALACE ont été regroupées.

#### ► Données à la semaine 16

Après 16 semaines de traitement, les EI rapportés ont été généralement d'intensité légère ou modérée. Le pourcentage des patients rapportant des EI sévères a été de 3,4 % dans le groupe placebo, 3,0 % dans le groupe APR20 et 3,6 % dans le groupe APR30.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de cette période chez les patients traités par APR 20 et APR30 avec une incidence plus importante par rapport au placebo ont été principalement une diarrhée (8,8 % et 13,2 % dans les groupe APR20 et APR30 versus 2,5 % dans le groupe placebo), des nausées (7,3 % et 11,7 % versus 3,9 %), des céphalées (5,5 % et 7,9 % versus 3,6 %) et dans une moindre mesure des infections des voies aériennes supérieures (4,3 % et 3,8 % versus 2,4 %).

Des diarrhées sévères sont survenues chez 0,1 % du groupe placebo, 0,4 % du groupe APR20 et 0,3 % du groupe APR30. Des nausées sévères sont survenue chez 0 % du groupe placebo, 0,2 % du groupe APR20 et 0,3 % du groupe APR30. Des céphalées sévères sont survenues chez 0,1 % du groupe placebo, 0,2 % du groupe APR20 et 0,1 % du groupe APR30. Aucune infection des voies respiratoires supérieures sévère n'a été rapportée au cours de cette période.

## Données à la semaine 52

Après 52 semaines de traitement, l'incidence des événements indésirables (EI) n'a pas augmenté par rapport à la semaine 16. Il en est de même pour l'incidence des EI sévères, graves ou ayant entraîné l'interruption du traitement.

Les EI ont été généralement d'intensité légère ou modérée. Le pourcentage de patients rapportant des EI sévères étaient de 6,2 % dans le groupe APR20 et de 7,2 % dans le groupe APR30.

La majorité des EI au cours de la période d'exposition prolongée à l'aprémilast a été rapportée chacun par 1 patient. Les EI les plus fréquemment rapportés (diarrhées, nausées, céphalées, infections des voies respiratoires supérieures et rhinopharyngites) ont été en majorité d'intensité légère. Les diarrhées sévères sont survenues chez 0,4 % des patients dans les 2 groupes APR20 et APR30. Les nausées sévères sont survenues chez 0,2 % dans le groupe APR20 et chez 0,3 % dans le groupe APR30. Les céphalées sévères sont survenues chez 0,4 % des patients dans les 2 groupes APR20 et APR30 (voir tableau 7).

**Tableau 7 : Evénements indésirables à la semaine 52 avec une incidence  $\geq$  2 % chez les patients traités en continu par APR20 et APR 30 – données regroupées des études PALACE 1, 2 et 3**

Terme privilégié	APR20 (N=972)			APR30 (N=973)		
	Faible n (%)	Modéré n (%)	Sévère n (%)	Faible n (%)	Modéré n (%)	Sévère n (%)
Nombre total de patients ayant présenté $\geq$ 1EIET	276 (28,4)	327 (33,6)	60 (6,2)	306 (31,4)	308 (31,7)	70 (7,2)
Diarrhées	80 (8,2)	27 (2,8)	4 (0,4)	107(11,0)	35 (3,6)	4 (0,4)
Nausées	66 (6,8)	22 (2,3)	2 (0,2)	106(10,9)	33 (3,4)	3 (0,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	58 (6,0)	33 (3,4)	1 (0,1)	53 (5,4)	32 (3,3)	0
Céphalées	42 (4,3)	27 (2,8)	4 (0,4)	62 (6,4)	35 (3,6)	4 (0,4)
Rhinopharyngite	57 (5,9)	8 (0,8)	0	46 (4,7)	10 (1,0)	1 (0,1)
Hypertension	26 (2,7)	14 (1,4)	2 (0,2)	28 (2,9)	15 (1,5)	1 (0,1)
Sinusite	26 (2,7)	16 (1,6)	1 (0,1)	24 (2,5)	17 (1,7)	0
Bronchite	15 (1,5)	13 (1,3)	0	16 (1,6)	18 (1,8)	2 (0,2)
Vomissements	14 (1,4)	9 (0,9)	1 (0,1)	21 (2,2)	13 (1,3)	4 (0,4)
Infection des voies urinaires	18 (1,9)	9 (0,9)	1 (0,1)	19 (2,0)	14 (1,4)	0
Arthralgie	12 (1,2)	12 (1,2)	1 (0,1)	12 (1,2)	13 (1,3)	5 (0,5)
Douleur abdominale supérieure	16 (1,6)	8 (0,8)	2 (0,2)	20 (2,1)	8 (0,8)	1 (0,1)
Toux	18 (1,9)	10 (1,0)	0	23 (2,4)	3 (0,3)	0
Dyspepsie	20 (2,1)	4 (0,4)	1 (0,1)	18 (1,8)	10 (1,0)	0
Douleur dorsale	16 (1,6)	14 (1,4)	1 (0,1)	13 (1,3)	7 (0,7)	0
Douleur abdominale	11 (1,1)	10 (1,0)	1 (0,1)	18 (1,8)	9 (0,9)	1 (0,1)
Fatigue	16 (1,6)	8 (0,8)	0	12 (1,2)	10 (1,0)	2 (0,2)



Vertiges	11 (1,1)	6 (0,6)	1 (0,1)	13 (1,3)	9 (0,9)	0
Reflux gastro œsophagien	10 (1,0)	11 (1,1)	0	13 (1,3)	6 (0,6)	0
Syndrome grippal	9 (0,9)	12 (1,2)	2 (0,2)	9 (0,9)	8 (0,8)	0
Dépression	12 (1,2)	10 (1,0)	1 (0,1)	5 (0,5)	9 (0,9)	0
Insomnie	8 (0,8)	7 (0,7)	0	9 (0,9)	10 (1,0)	0

### ► Données à la semaine 104

L'incidence des EI rapportés au cours de la 2<sup>ième</sup> année de traitement (62 % et 59,2 % dans les groupes APR20 et APR30 en continu) a été comparable à celle rapportée pendant la 1<sup>ère</sup> année de traitement (70,1 % et 72,7 % dans les groupes APR20 et APR30 en continu). Ces EI, principalement, diarrhées, nausées, infections des voies respiratoires supérieures et rhinopharyngite) ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas mené à une interruption de traitement.

### 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 (GI), 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.

### 8.2.3 Plan de gestion des risques

Dans le plan de gestion des risques, 4 risques ont été considérés comme identifiés et 7 autres ont été considérés comme potentiels, pour lesquels des mesures de minimisation de routine additionnelle n'a été jugées 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 kgm<sup>2</sup>,
- 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

Dans l'indication relative au rhumatisme psoriasique, l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast ont été évaluées dans trois études de protocole similaire comportant une 1<sup>ère</sup> phase randomisées en double aveugle versus placebo de 24 semaines et une 2<sup>ème</sup> phase de suivi à long terme non comparative les patients du groupe placebo recevant de l'aprémilast pendant cette phase. Deux dosages d'aprémilast ont été étudiés, 20 mg ou 30 mg 2 fois/jour, le dosage de 30 mg 2 fois/jour étant le seul retenu par l'AMM. Les patients inclus étaient des adultes atteints de rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois, en échec aux traitements de fond non biologiques ( $\geq 3$  articulations gonflées et douloureuses malgré le traitement de fond).

Ces études ont inclus 504, 484 et 505 patients. Entre 71,9 et 83,5 % des patients avait déjà utilisé des traitements de fond non biologiques et entre 15,3 et 27,9 % avaient eu une exposition antérieure à des médicaments biologiques. Entre 5 % et 9 % étaient en échec à un médicament biologique. A l'inclusion, entre 60,6 % et 70,2 % des patients recevaient au moins un traitement de fond.

Le critère de jugement principal, la réponse ACRm20, a été évalué à la semaine 16. Dans les trois études, l'aprémilast 30 mg a été supérieur au placebo avec un pourcentage de répondeurs ARRm20 de :

- 1<sup>ère</sup> étude : 38,1 % dans le groupe aprémilast 30 mg versus 19 % dans le groupe placebo soit une différence de 19 % ( $p = 0,0001$ )
- 2<sup>ème</sup> étude : 32,1 % versus 18,9 % soit une différence de 13,2 % ( $p = 0,0060$ )
- 3<sup>ème</sup> étude : 40,7 % versus 18,3 % soit une différence de 22,4 % ( $p < 0,0001$ )

La supériorité de l'APR30 par rapport au placebo a été démontrée pour les 6 premiers critères secondaires analysés de façon hiérarchique pour la 1<sup>ère</sup> étude, les 5 premiers critères de jugement secondaires pour la 2<sup>ème</sup> étude et les 7 premiers critères secondaires pour la 3<sup>ème</sup> étude notamment la variation du score fonctionnel HAQ-DI entre l'inclusion et la semaine 16 (voir tableau 2), la réponse ACRm20 à la semaine 24 et la variation du score HAQ-DI à la semaine 24 qui sont les 3 premiers critères de jugement secondaires de la hiérarchie.

De même, dans la 3<sup>ème</sup> étude, la proportion de patients répondeurs PASI 75 a été plus importante dans le groupe APR30 (22,2 %) que dans le groupe placebo (7,9 %) ( $p = 0,0062$ ) (critère non évalué dans les deux autres études).

Dans la phase de suivi à long terme non comparative, les résultats à la semaine 52 (disponibles pour les 3 études) ont montré chez les patients traités en continu par l'aprémilast 30 mg une progression de la réponse ACRm20 entre la semaine 16 et la semaine 24 et un maintien de la

réponse ACRm20 entre la semaine 24 et la semaine 52. Les résultats disponibles à la semaine 104 (dans une étude) ont montré le maintien de la réponse ACRm20 jusqu'à ce terme.

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.

Ces résultats apportent des données partielles pour apprécier l'intérêt de l'aprémilast dans le traitement du rhumatisme psoriasique et par rapport aux autres traitements de fond disponibles. En effet, l'aprémilast n'a pas été comparé aux autres traitements de fond biologiques ou non biologiques, il n'a pas été évalué sur la base de critères contraignants (des données sur la réponse ACRm50 et l'ACRm70 auraient été souhaitables) et aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire. De plus, on ne dispose pas de données spécifiques en monothérapie.

## 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

---

La prise en charge du rhumatisme psoriasique (RP) est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (AINS avec ou sans antalgiques) à un traitement de fond.

Des recommandations Françaises relatives à la prise en charge du RP ont été élaborées par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et publiées en 2007<sup>4</sup> puis actualisées en 2013<sup>5</sup>.

Selon ces recommandations, l'objectif de la prise en charge doit être la rémission clinique ou à défaut un faible niveau d'activité, en tenant compte des différents aspects de la maladie (manifestations axiales, périphériques, extra-articulaires) et des comorbidités.

Les AINS, en l'absence de contre-indications, sont les traitements symptomatiques de première intention. Des injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (arthrite et enthésite, notamment) peuvent être envisagées. La corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, pas justifiée pour le traitement des manifestations axiales mais peut être envisagée, en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable (contre-indication aux anti-TNF, par exemple) ou de situation particulière (poussée associée à une entérocolopathie, par exemple).

---

<sup>4</sup> Pham T et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNF $\alpha$  antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007. Joint Bone Spine 2007; 74: 638-46.

<sup>5</sup> Wendling D, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 2014 ; 81:6-14

Concernant les traitements de fond conventionnels : méthotrexate, léflunomide et sulfasalazine (hors AMM), ils peuvent être envisagés en cas d'arthrite périphérique réfractaire au traitement symptomatique. Cependant, il n'y a pas d'indication actuelle pour ces traitements dans les manifestations axiales ou enthésitiques isolées.

Chez les patients ayant une maladie dont l'activité est persistante malgré le traitement conventionnel des biothérapies peuvent être proposées : les anti-TNF (adalimumab, l'éta nercept, l'infliximab, le golimumab et le certolizumab pégol) et un inhibiteur d'interleukine, l'ustékinumab. Le manque d'efficacité, primaire ou secondaire, les contre-indications et les intolérances à ces biothérapies conduisent à les utiliser de façon rotationnelle.

### **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données *versus* comparateur actif, de données spécifiques en monothérapie, de données sur critères plus contraignants tels que les réponses ACRm50 et ACRm70, et de données sur la destruction articulaire, la place d'OTEZLA dans la stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique est limitée. Du fait de sa bonne tolérance et de l'absence de nécessité d'un pré-bilan thérapeutique et d'un suivi particulier, OTEZLA peut avoir un intérêt dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

► OTEZLA entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► L'effet clinique démontré *versus* placebo est de modeste amplitude (différence absolue en termes de réponse ACR20 de 13,3 %, 19 % et 22 % en fonction des études. Il n'a pas été démontré d'effet structural. Les effets secondaires sont principalement des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement) d'intensité légère à modérée. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données *versus* comparateur actif, de données spécifiques en monothérapie, de données sur critères plus contraignants tels que les réponses ACRm50 et ACRm70, et de données sur la destruction articulaire, la place d'OTEZLA dans la stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique est limitée.

Du fait de sa bonne tolérance et de l'absence de nécessité d'un pré-bilan thérapeutique et d'un suivi particulier, OTEZLA peut avoir un intérêt dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- du faible poids sur la santé publique lié au faible effectif de patients répondant de façon inadéquate au traitement de fond antérieur malgré la gravité de la maladie ;
- du besoin de santé publique identifié,
- de l'absence de données versus comparateur actif, de données sur des critères plus contraignants tels les réponses ACRm50 et ACRM70 et de données d'efficacité sur la destruction articulaire,

il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité OTEZLA dans le traitement du rhumatisme psoriasique par rapport aux alternatives existantes.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :**

- **En l'absence de données sur la destruction articulaire et de données spécifiques sur l'intérêt de l'aprémilast en monothérapie, le service médical rendu par OTEZLA en monothérapie est insuffisant dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.**
- **Dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) lorsqu'une biothérapie ne peut être envisagée, le service médical rendu par OTEZLA est faible.**

**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 antirhumatismal (DMARD) antérieur :**

- **la Commission donne un avis défavorable à l'inscription d'OTEZLA en monothérapie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.**
- **la Commission donne un avis favorable à l'inscription d'OTEZLA en association à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

Du fait d'une efficacité modeste, de l'absence de données *versus* comparateur actif et de l'absence de données sur l'effet de l'aprémilast sur la destruction articulaire, OTEZLA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un rhumatisme psoriasique actif ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur antirhumatismal (DMARD).

## 010.3 Population cible

Les données épidémiologiques françaises sont limitées et anciennes.

D'après l'enquête épidémiologique (Epirhum)<sup>6</sup> réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus, serait de 0,19 %, IC<sub>95%</sub> = [0,08 ; 0,35]. En appliquant ce chiffre aux données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2014 (population ≥ 18 ans = 49 814 448), la population adultes atteinte de rhumatisme psoriasique en France peut être estimée à environ 95 000 personnes (estimation comprise entre 40 000 et 175 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes périphériques sévères et évolutives ainsi que sur le taux de réponse au traitement de fond conduit à faire les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 50 à 60 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique ont une forme périphérique sévère et évolutive nécessitant l'utilisation du méthotrexate.
- 15 à 20 % des patients auraient une réponse inadéquate au méthotrexate.

Sur ces bases, 7 000 à 11 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique de forme périphérique, sévère et évolutive auraient une réponse inadéquate au traitement de fond.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

OTEZLA 10 mg, OTEZLA 20 mg, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé, comporte un étui d'initiation 4 comprimés de 10 mg, 4 comprimés de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg, ce qui permet une phase de titration 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 comporte 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.

---

<sup>6</sup> Saraux A. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis 2005; 64 : 1431-1435.



## Outils d'évaluation du rhumatisme psoriasique

### ► ACR 20 modifié

L'ACR (*American College of Rheumatology*) est un score permettant au médecin d'évaluer la réponse d'un patient au traitement<sup>7</sup>. Il prend en compte :

- le nombre d'articulations douloureuses,
- le nombre de synovites,
- la douleur évaluée par le patient,
- l'évaluation globale par le patient et par le médecin,
- le statut fonctionnel,
- le syndrome inflammatoire biologique.

Le critère ACR a été modifié pour être adapté au rhumatisme psoriasique en ajoutant les articulations interphalangiennes distales et les articulations carpo-métacarpiennes<sup>8</sup>.

La réponse ACR20 modifié correspond à une amélioration de 20 % du nombre d'articulations douloureuses et gonflées (sur 78 et 76 articulations respectivement) et à une amélioration de 20 % d'au moins 3 des 5 paramètres suivants :

- VS ou CRP (C-Réactive Protéine),
- activité de la maladie évaluée par le patient sur une EVA,
- activité de la maladie évaluée par le médecin sur une EVA,
- douleur évaluée sur une EVA,
- indice de handicap (score HAQ-DI).

### ► HAQ-DI

L'HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) est un indice fonctionnel sous forme d'auto-questionnaire rempli par le patient permettant d'évaluer les restrictions fonctionnelles physiques des patients. Ce questionnaire est composé de 20 items répartis en 8 catégories (2 à 3 items par catégorie) qui sont :

- habillage et toilette,
- se lever,
- se nourrir,
- la marche,
- l'hygiène,
- l'atteinte d'objet,
- la prise/l'ouverture d'objet,
- les activités.

Pour chaque item, 4 réponses sont possibles auxquelles correspond un score :

- 0 : sans difficulté,
- 1 : avec quelque difficulté,
- 2 : avec beaucoup de difficulté,
- 3 : impossible à réaliser.

Le calcul du score HAQ-DI suit les 2 étapes ci-dessous :

---

<sup>7</sup> Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993;36:729-40.

<sup>8</sup> El Miedany Y. Recent developments in management of psoriatic arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005;1:9-19.

- Trouver le meilleur score pour chaque catégorie. Si l'utilisation de supports/appareils et/ou l'aide de toute personne est recommandée, rajouter 1 point de difficulté. Si le score le plus élevé pour la catégorie correspondante est 2, alors celui-ci reste 2. De même, si le score le plus élevé est 3, alors celui-ci reste 3.
- Additionner les scores les plus élevés de chaque catégorie répondue et diviser cette somme par le nombre de catégories répondues (doit être au minimum de 6) pour obtenir un score HAQ-DI variant de 0-3 (3 = retentissement le plus important).

Le score HAQ-DI sera déterminé « manquant » si un patient ne possède pas de valeurs pour au moins 6 des 8 catégories.

Selon Kwok (2010), une amélioration cliniquement significative du score HAQ-DI est définie comme une amélioration d'au moins -0,13 du score par rapport à la valeur d'inclusion<sup>9</sup>. Toutefois, cette valeur seuil retenue par le laboratoire ne fait pas l'objet d'un consensus.

### ► SF-36

Le SF-36v2 (*Short Form Health Survey 36-Item version 2*) est un auto-questionnaire d'évaluation de la qualité de vie. Il est composé de 36 items répartis en 8 échelles multi-items évaluant 8 dimensions :

- fonctionnement physique,
- limitations dues à l'état physique,
- douleur physique,
- santé perçue,
- vitalité (énergie/fatigue),
- comportement social,
- santé psychique,
- limitations dues à l'état psychique.

Pour chacune de ces dimensions, un score variant de 0 à 100 est obtenu ; les scores tendant vers 100 indiquant une meilleure qualité de vie. Il est aussi possible de calculer 2 scores résumés : un score de santé physique (*Physical Component Summary* ou PCS) et un score de santé mentale (*Mental Component Summary* ou MCS).

Une amélioration cliniquement significative de la fonction physique est définie comme une amélioration d'au moins 2,5 points du score par rapport à la valeur d'inclusion.

### ► PsARC

Le PsARC modifié<sup>10</sup> (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) mesure l'amélioration ou l'aggravation de la maladie. Ce critère est basé sur 4 paramètres :

- évaluation globale par le patient,
- évaluation globale par le médecin,
- somme des scores de douleur de 78 articulations,
- somme des scores de gonflement de 76 articulations.

Une réponse PsARC modifié est définie comme l'amélioration de 2 des 4 paramètres, dont l'un doit être le nombre d'articulations douloureuses ou le nombre d'articulations gonflées et sans aggravation des 4 mesures. L'amélioration ou l'aggravation du nombre d'articulations est définie

---

<sup>9</sup> Kwok T, Pope JE. (2010) Minimally important difference for patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: Health Assessment Questionnaire and pain, fatigue, and global visual analog scales. *J Rheumatol.* 37: 1024-1028.

<sup>10</sup> European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for the treatment of psoriatic arthritis. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. Dec 2006.



comme une diminution ou une augmentation, respectivement, de plus de 30% par rapport à la référence. L'amélioration ou l'aggravation du score global est définie par une diminution ou une augmentation, respectivement, de plus de 20 mm EVA par rapport à la référence.

### ► Score MASES

Le score MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) permet l'évaluation clinique de 13 insertions enthésitiques et étudie la douleur reproduite à la palpation selon un mode binaire. Ce score variant de 0 à 13 correspond au nombre d'enthèses douloureuses.

Il est possible que l'évaluation d'une enthèse soit enregistrée comme « non fait » avec pour raison « temporairement non évaluable », « non évaluable de façon permanente » ou « la raison de ne pas faire n'est pas enregistrée sur le CRF (case report form) ».

### ► CDAI

Le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) est un indice composite de l'activité de la maladie. Le calcul se fait selon la formule suivante :

$$\text{CDAI} = \text{TJC28} + \text{SJC28} + \text{PGA} + \text{EGA} = \text{Nombre de synovites (sur 28)}$$

Où :

- TJC28 est le nombre d'articulations sensibles/douloureuses (sur 28),
- SCJ28 est le nombre d'articulations gonflées (sur 28),
- PGA est l'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient (EVA 0-10 cm),
- EGA est l'appréciation globale de l'activité de la maladie par le médecin (EVA 0-10 cm).

Le score CDAI varie de 0 à 76, un score plus élevé indiquant une plus grande activité de la maladie :

- rémission : CDAI  $\leq$  2,8,
- faible niveau d'activité : CDAI  $\leq$  10,
- niveau moyen d'activité : CDAI  $>$  10.

Le score sera défini comme « manquant » si l'un des 4 critères est absent.

### ► Score PASI

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 varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale)<sup>11</sup>.

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,

---

<sup>11</sup> Frederiksson T, Pettersson U. Severe Psoriasis: Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.

- 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.