

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

OTEZLA (aprémilast), immunosuppresseur inhibiteur de PDE4

Pas d'avantage clinique démontré dans le psoriasis en plaques, chronique, modéré à sévère

L'essentiel

- ▶ OTEZLA (voie orale) a l'AMM 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 PUVA thérapie.
- ▶ Son efficacité, modeste, a été démontrée par rapport au placebo chez des patients en échec aux traitements topiques. Il n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport aux autres traitements systémiques conventionnels ou biologiques.
- ▶ C'est un traitement systémique de seconde intention, après échec des autres traitements systémiques non biologiques. Il peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

Stratégie thérapeutique

- Les traitements topiques sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements systémiques. L'hydratation cutanée par des émoullients leur est souvent associée. 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'anthraline 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 (anti-TNF α et inhibiteurs d'interleukines). 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 modéré à sévère chronique chez les 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.

Données cliniques

- Deux études randomisées en double aveugle, de protocoles similaires (n = 844 et n = 411), ont comparé l'aprémilast au 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. La posologie a été progressive pour la dose recommandée de 30 mg 2 fois/jour.
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 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 antérieur (conventionnel et/ou biologique et/ou photothérapie et environ 35 % étaient naïfs de traitements systémiques et/ou photothérapie).

Dans les deux études, l'aprémilast a montré un effet modeste par rapport au placebo sur le pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75 à la semaine 16 (critère de jugement principal) :

- 1^{ère} étude : 33,1 % versus 5,3 %, soit une différence de 27,8 % ($p < 0,0001$) ;
- 2^{ème} étude : 28,8 % versus 5,8 % soit une différence de 23,0 % ($p < 0,0001$).

De même, l'aprémilast a montré une efficacité modeste par rapport au placebo 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 % ($p < 0,0001$).
- 2^{ème} étude : 20,4 % versus 4,4 %, soit une différence de 16,1 % ($p < 0,0001$).

Dans une étude complémentaire, chez 250 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à la photothérapie et/ou à un traitement systémique et qui ne devaient pas avoir d'antécédents de traitement par biothérapie, l'aprémilast 30 mg 2 fois par jour a été supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 16 : 39,8 % versus 11,9 %, soit une différence de 27,5 % ($p < 0,0001$).

- 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. En général, ces effets indésirables sont survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et se sont résolus en 4 semaines.
- On ne dispose pas de données ayant comparé l'aprémilast aux autres traitements systémiques biologiques ou non biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques.

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par OTEZLA est modéré
- OTEZLA n'apporte 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 décembre 2015 (CT-14591) disponible sur www.has-sante.fr

i

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »