

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 mars 2005

RAPTIVA, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 4 flacons de poudre + 4 seringues préremplies de solvant + 4 aiguilles
pour la reconstitution + 4 aiguilles pour l'injection

SERONO France SA

Efalizumab

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Date de l'AMM (centralisée) : 20 septembre 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Efalizumab

1.2. Originalité

L'éfalizumab est anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre la sous-unité CD11-a de LFA1 (protéine de surface des lymphocytes T).

L'intérêt de ce mécanisme d'action dans le psoriasis reste à préciser car la physiopathologie demeure incomplètement connue.

1.3. Indication

Traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré à sévère chronique, qui n'ont pas répondu, sont intolérants ou présentent une contre-indication à d'autres traitements systémiques tels que la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVathérapie.

1.4. Posologie

Le traitement par Raptiva doit être mis en œuvre par un médecin spécialisé en dermatologie.

Le traitement débute par une injection unique de 0,7 mg/kg de poids corporel, suivie d'injections hebdomadaires de 1,0 mg/kg de poids corporel (la dose maximale injectée en une seule fois ne doit pas dépasser 200 mg). Le volume à injecter doit être calculé de la façon suivante :

Dose	Volume à injecter pour 10 kg de poids corporel
Dose initiale (injection unique) : 0,7 mg/kg	0,07 ml
Doses suivantes : 1 mg/kg	0,1 ml

La durée de traitement est de 12 semaines. Celui-ci doit être poursuivi uniquement chez les patients répondeurs (état du patient bon ou amélioré selon l'évaluation du médecin – critère PGA).

Enfant et adolescent (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de Raptiva n'ont pas été évaluées chez ce groupe de patients (de moins de 18 ans) ; Raptiva ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Sujet âgé (> 65 ans)

La posologie et le schéma d'administration chez le sujet âgé doivent être identiques à ceux préconisés chez l'adulte.

Insuffisant rénal ou hépatique

En l'absence d'études menées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, Raptiva doit être utilisé avec précaution dans cette population de patients.

Mode d'administration

Raptiva s'administre par voie sous-cutanée. Les sites d'injection doivent être alternés.

Le médecin proposera aux patients de pratiquer eux-mêmes les injections de Raptiva, après une formation aux techniques de reconstitution et d'injection.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs sélectifs
21	:	Efalizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ENBREL (étanercept, antiTNF α) a obtenu une AMM le 24 septembre 2004 dans la même indication que RAPTIVA.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements locaux :

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A.

Les traitements systémiques :

SORIATANE (acitretine), NOVATREX (méthotrexate), NEORAL et SANDIMUNN (ciclosporine).

2.4. Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (association à des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Présentation des études

Cinq essais cliniques ont été présentés dans le dossier. L'objectif principal de ces études a été de comparer l'efficacité et la tolérance de l'éfalizumab à celle du placebo chez des patients ayant un psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.

Seront présentés successivement, les résultats de :

- o 3 études d'efficacité (ACD 2058, ACD 2059 et ACD 2390) chez des patients ayant un psoriasis modéré à sévère recevant déjà un traitement systémique ou candidat à être traités par voie systémique.
- o 1 étude d'efficacité incluant, après amendement du protocole, une cohorte de patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication à au moins 2 traitements systémiques (IMP 24011)
- o 1 étude évaluant en critère principal la tolérance de l'éfalizumab (ACD 2600)

Une méthodologie commune a été suivie pour ces études :

- période initiale de traitement de 12 semaines : évaluation en double aveugle chez des patients randomisés de l'efficacité et de la tolérance de l'éfalizumab 1 mg / kg / semaine ou 2 mg / kg / semaine administré par voie sous-cutanée versus placebo.
- périodes d'extension d'étude en ouvert : phases d'observation sans traitement, de re-traitement ou poursuite du traitement à 24 semaines en fonction des études.

Les résultats à 12 semaines constituent les résultats principaux de ces études. Les résultats des périodes d'extension d'études sont présentés par le laboratoire de façon partielle et certaines études sont toujours en cours.

Par ailleurs, les résultats à 108 semaines d'une étude ouverte évaluant l'administration prolongée d'éfalizumab à 1 mg / kg / semaine (ACD 2243) sont présentés.

Méthodologie commune aux études à 12 semaines :

Critères d'inclusion

- patient adulte ayant un psoriasis en plaques diagnostiqué depuis au moins 6 mois et stable depuis 3 mois
- patient justifiant et/ou ayant déjà reçu un traitement systémique selon l'investigateur (patients naïfs ou déjà traités par voie systémique).
- PASI [Psoriasis Area Severity Index] >12
- surface corporelle atteinte (BSA¹) > 10%

¹ Body Surface Area

Note :

Le "Psoriasis Area Severity Index" est un score variant de 0 (aucune atteinte) à 72 (atteinte maximale) calculé à partir d'un algorithme qui intègre l'étendue de l'atteinte (de 0 à 100%) et sa sévérité (3 paramètres évalués : infiltration de la lésion, erythème, desquamation) sur le corps divisé en 4 zones (tête, membres inférieurs, membres supérieurs, tronc). Il ne prend pas en compte la qualité de vie du patient.

Les PASI-75 ou PASI-90 correspondent à une réduction du PASI d'au moins 75% ou d'au moins 90% entre 2 évaluations.

Traitements :

Administration sous-cutanée d'efalizumab à la dose de 1 mg/ kg/semaine² (0,7 mg/kg la première semaine) pendant 12 semaines.

Placebo.

Critère d'évaluation principal : PASI 75

Note : dans l'étude ACD 2600, le PASI 75 a été évalué en critère secondaire alors que la tolérance a été évaluée en critère principal.

Critères d'évaluation secondaires :

- OLS : Overall Lesion Severity : évaluation par le praticien de la sévérité des lésions. Qualification en 7 items allant de « blanchi » (sévérité nulle) à « très sévère ».
- PGA : Physician's Global Assessment of change : évaluation globale par le médecin de l'évolution de la maladie suivant 6 qualificatifs possibles allant de « blanchi » (réponse la meilleure) à « pire » (réponse la pire).

L' évaluation de la qualité de vie des patients (Dermatology Life Quality Index³) a constitué un critère secondaire dans 2 études sur 5 (IMP 24011 et ACD 2390).

3.1.1 Résultats à 12 semaines des 3 études d'efficacité versus placebo chez les patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère

Dans les trois études présentées ci-dessous, le PASI moyen à l'état initial était compris entre 18,6 et 20,4.

Environ 45% des patients inclus avaient un PASI inférieur à 16, 45% un score compris entre 16 et 30 et en fonction des études de 7 à 13% des patients avaient un score supérieur à 30.

Un traitement systémique antérieur a été reçu par 53 à 76% des patients inclus en fonction des études.

² Dans 2 études un 3^{ème} groupe traité par efalizumab 2 mg/ kg/ semaine a été évalué mais cette posologie non retenue par l'AMM n'est pas présentée ici.

³ Echelle variant de 0 (meilleure) à 30 (pire).

Résultats à 12 semaines, analyse en ITT :

	ACD 2058	ACD 2059	ACD 2390
Nombre de patients par groupe	Efalizumab = 162 placebo = 170	Efalizumab = 232 placebo = 122	Efalizumab = 369 placebo = 187
Durée du traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines
Proportion de patients ayant atteint le PASI 75	Efalizumab : 38,9% Placebo : 2,4% P< 0,001	Efalizumab : 22,4% Placebo : 4,9% P< 0,001	Efalizumab : 26,6% Placebo : 4,3% P< 0,001
OLS « blanchi » ou « minimal »	Efalizumab : 32,1% Placebo : 2,9% P< 0,001	Efalizumab : 19,4% Placebo : 3,3% P< 0,001	Efalizumab : 25,7% Placebo : 3,2% P< 0,001
PGA « blanchi » ou « excellent »	Efalizumab : 38,9% Placebo : 4,1% P< 0,001	Efalizumab : 22,4% Placebo : 4,1% P< 0,001	Efalizumab : 33,1% Placebo : 5,3% P< 0,001

Les résultats de ces 3 études sont concordants et montrent la supériorité de l'éfalizumab 1 mg/ kg/ semaine par rapport au placebo sur le nombre de patients ayant une réduction du PASI d'au moins 75% après 12 semaines de traitement.

Le gain thérapeutique sur ce critère a varié de 17 à 37% en fonction des études ce qui correspond à un nombre de sujets à traiter allant de 2,7 à 5,7 pour avoir une diminution du PASI d'au moins 75% chez un patient.

Les résultats de la supériorité de l'éfalizumab par rapport au placebo évaluée sur le PASI 75 à 12 semaines ont été confirmés dans les 3 études par les résultats des critères secondaires qui ont été en faveur de l'éfalizumab (évaluation globale de l'amélioration du patient).

Dans une analyse des résultats poolés⁴, la réponse au traitement a été comparable chez les patients naïfs de traitement systémique antérieur ou au contraire pré-traités (réponse PASI-75 de 26,2% chez les patients pré-traités versus 26,9% chez les naïfs).

3.1.2 Résultats à 12 semaines de l'étude IMP24011 [non publiée] ayant inclus des patients ayant un psoriasis modéré à sévère et par amendement une cohorte de patients dits « high need » présentant une contre-indication, une intolérance ou une inefficacité antérieure à au moins deux traitements systémiques⁵ antérieurs.

Résultats :

793 patients ont été inclus dans cette étude dont 526 de « haut besoin » répondant aux critères définis ci-dessus.

Pour l'ensemble des patients de l'étude, le PASI moyen à l'état initial était d'environ 23 dans le groupe placebo et dans le groupe éfalizumab ; environ 20% des patients

⁴ Etude ACD 2058, 2059, 2390 et 2600. Epar page 30/39.

⁵ Parmi : PUVA, ciclosporine, corticostéroïdes, méthotrexate, rétinoïdes oraux, mycophénolate mofetil, thioguanine, hydroxyurée, sirolimus, azathioprine, 6-mercaptopurine, etanercept.

avaient un PASI initial supérieur à 30 (19,3% dans le groupe placebo et 22,1% dans le groupe éfalizumab).

Dans le sous-groupe des patients « de haut besoin » le PASI initial était supérieur à 30 dans environ 24% des cas ; pour les autres patients inclus dans l'étude, la proportion de patients avec un score supérieur à 30 était inférieure à 15%.

Dans la population globale des patients inclus dans l'étude, environ 85% avaient déjà reçu un traitement systémique.

Dans le sous-groupe des patients « de haut besoin » 98,7% des patients avaient déjà été traités par voie systémique et pour 41% d'entre eux (n= 216⁶) 3 traitements systémiques avaient déjà été utilisés.

Résultats à 12 semaines, analyse en ITT :

	Population globale de l'étude (n=793)	Patients en impasse thérapeutique (n=526)	Patients non en impasse thérapeutique (n=267)
Nombre de patients par groupe	Efalizumab = 529 placebo = 264	Efalizumab = 342 placebo = 184	Efalizumab = 187 placebo = 80
Durée du traitement	12 semaines	12 semaines	12 semaines
Pourcentage de patients ayant une réponse PASI 75	Efalizumab : 31,4% Placebo : 4,2% P< 0,001	Efalizumab : 29,5% Placebo : 2,7% P< 0,001	Efalizumab : 34,8% Placebo : 7,5% P< 0,001
OLS « blanchi » ou « minimal »	Efalizumab : 26,1% Placebo : 3,4% P< 0,001	Efalizumab : 21,3% Placebo : 2,7% P< 0,001	Efalizumab : 34,8% Placebo : 5% P< 0,001
PGA « blanchi » ou « excellent »	Efalizumab : 27,2% Placebo : 4,2% P< 0,001	Efalizumab : 25,7% Placebo : 2,7% P< 0,001	Efalizumab : 29,9% Placebo : 7,5% P< 0,001

L'analyse principale réalisée sur la population globale de l'étude montre, sur le critère principal (réponse PASI-75), une supériorité du traitement par éfalizumab 1mg/kg/semaine par rapport au placebo (différence absolue de 27,2%).

Dans le sous-groupe des patients dits « à haut besoin » (n= 526/793), la réponse à l'éfalizumab a été comparable à celle observée dans la population globale de l'étude (répondeurs PASI75 de 29,5% versus 31,4%, et différence absolue de 26,8% versus 27,2%).

Il n'a pas été retrouvé de différence de réponse en fonction du PASI initial du patient (stratification des patients sur le PASI initial : inférieur ou égal à 16 ; compris entre 16 et 30 ou supérieur à 30).

La supériorité de l'éfalizumab par rapport au placebo a également été montrée sur les critères secondaires de l'étude : Physician Global Assessment et OLS.

⁶ Parmi ces 216 patients, 72 patients étaient en échec aux 3 traitements suivants : Puvathérapie, Méthotrexate et ciclosporine.

L'impact du traitement sur la qualité de vie du patient évaluée par l'échelle DLQI a montré une amélioration moyenne de 6,2 points entre l'état initial et après 12 semaines de traitement par éfalizumab ; l'amélioration a été de 2,5 points dans le groupe placebo, soit une différence absolue d'environ 3 points entre les 2 groupes (échelle de 0 à 30).

3.1.3 Résultats à 12 semaines de l'étude de tolérance ACD2600 [non publiée]

Dans cette étude, la réponse PASI 75 était un critère secondaire, le critère principal étant la tolérance de RAPTIVA.

474 patients sur 686 ont complété l'étude (69%) et reçu les 12 injections d'éfalizumab ou de placebo. Dans les 2 bras, les trois quart des patients inclus avaient préalablement déjà reçu un traitement systémique.

Après 12 semaines de traitement, le PASI-75, analysé en critère secondaire, a été atteint par 23,6% des patients traités par éfalizumab et 3% des patients du groupe placebo (différence absolue de 20,6).

Le PASI-90 a été atteint pour 29 patients (6,4%) sous éfalizumab et aucun sous placebo. Une aggravation du psoriasis a été observée chez 10% des patients du groupe éfalizumab à 12 semaines (33% dans le groupe placebo).

Le critère PGA n'a pas été défini.

La réponse à l'éfalizumab a été comparable quelque soit le statut du patient par rapport aux traitements systémiques antérieurs : 24,7% des patients répondeurs parmi ceux ayant été traités préalablement par un traitement systémique versus 20,5% de répondeurs parmi les patients non traités préalablement.

	Placebo (n= 236)	Efalizumab (n= 450)
Patients antérieurement traités par un produit systémique	174	328
Réponse au traitement	5 (2,9%)	81 (24,7%)
Patients non traités antérieurement traités par un produit systémique	62	122
Réponse au traitement	2 (3,2%)	25 (20,5%)

3.2. Résultats après 24 semaines de traitement (extension en ouvert):

Les résultats présentés après 24 semaines de traitement sont issus d'une extension en ouvert de 2 études :

- étude ACD2058 : 183 patients traités par RAPTIVA et non répondeurs (PASI <50) ou partiellement répondeurs (PASI compris entre 50 et 75) après 12 semaines de traitement ont été de nouveau randomisés pour recevoir pendant 12 semaines soit du placebo soit RAPTIVA 1 mg/kg/semaine.

Résultats : après 12 nouvelles semaines de traitement, 21% des patients initialement non ou partiellement répondeurs ont atteint le PASI-75.

- étude ACD2391 (extension de l'étude ACD 2390) : tous les patients inclus dans l'étude 2390 ont été traités en ouvert par 1 mg / kg /semaine d'éfalizumab pendant 12 semaines supplémentaires:

- 368 patients ayant été traités par RAPTIVA 1 mg/ kg/ semaine pendant 12 semaines
- 187 patients ayant été traités par placebo

Résultats :

A 24 semaines, 44% (161/368) des patients traités ont atteint le PASI-75 (à 12 semaines, 98/369 patients (26,6%) avaient été répondeurs). Analysés en fonction de la réponse au traitement après 12 semaines, on obtient les résultats suivant :

- o chez les patients répondeurs à 12 semaines (n=98/369), le PASI-75 a été maintenu à 24 semaines pour 80% d'entre eux (n= 79/98). Après 24 semaines de traitement, 21% des patients (78/369) ont donc atteint le PASI75.
- o chez les patients n'ayant pas répondu à 12 semaines (PASI < 50), 19% ont été répondeurs à 24 semaines (PASI 75 atteint)
- o chez les patients ayant été répondeurs partiels (PASI compris entre 50 et 75), la réponse après 24 semaines de traitement a été obtenue pour 50% d'entre eux.

3.3. Autres résultats

D'autres résultats, issus de l'EPAR ont été pris en compte :

- patients rechuteurs après arrêt du traitement et réponse à un nouveau traitement par éfalizumab en ouvert (étude ACD2058) :

parmi les 111/498 patients ayant été répondeurs en première période de traitement, 82 (90%) ont rechuté pendant la phase d'observation. Ces 82 patients ont été randomisés entre placebo (n=27) et éfalizumab (n= 55, 1mg/kg/sem ou 2 mg/kg/sem d'éfalizumab). Parmi les patients répondeurs-rechuteurs, 17 sur 55 (31%) retraités par éfalizumab après rechute ont atteint le PASI75. 18 sur 55 (32%) ont été non répondeur à une deuxième « cure » par éfalizumab.

- délai avant rechute (patients répondeurs à la fin de la période de traitement (12 semaines) ou de la période d'extension de traitement (période de suivi secondaire):

Etude ACD 2058 : le temps médian avant rechute durant la phase d'observation a été de 60 jours après arrêt du traitement par éfalizumab 1 mg / kg / semaine.

Etude ACD 2059 : le temps médian avant rechute durant la période de suivi (après re-traitement puis arrêt du traitement) a été de 84 jours.

- Aggravation et phénomène de rebond à l'arrêt du traitement

Des cas d'aggravation du psoriasis ont été rapportés chez 3,2% des patients traités par RAPTIVA et 1,4% des patients du groupe placebo pendant les 12 premières semaines de traitement. La plupart de ces cas ont été rapportés chez les patients non répondeurs au traitement.

Des cas de rebond à l'arrêt du traitement (augmentation du PASI de 25% par rapport au score initial ou nouvelle morphologie de psoriasis) ont été rapportés dans les 8 semaines suivant l'arrêt du traitement chez 14,6% des patients ayant arrêté le traitement par RAPTIVA (majoritairement chez les sujets non répondeurs) et 9,5% des patients sous placebo.

3.4. Résultats à 108 semaines (en ouvert)

Ces résultats sont des résultats préliminaires d'une étude randomisée ouverte (ACD 2243) toujours en cours. Les critères d'inclusion des patients ont été semblables à ceux des études présentées ci-dessus.

Objectifs de l'étude :

- évaluation de l'intérêt de l'association à l'эфalizumab d'un dermocorticoïde de grade II entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement.
- évaluation de la tolérance après 24 mois de traitement continu chez les patients répondeurs à 12 semaines.

Les patients répondeurs après 12 semaines de traitement (ayant atteint un PASI-50⁷ ou « OLS » blanchi ou minimal) ont été traités durant 132 semaines par RAPTIVA 1 mg/ kg/ semaine.

Résultats

339 patients traités par Raptiva 2 mg/kg/semaine pendant 12 semaines ont été randomisés pour recevoir en association à l'эфalizumab entre les semaines 8 et 12 de traitement, un placebo ou un dermocorticoïde de grade II.

Les résultats de cette comparaison n'ont pas été présentés par le laboratoire, l'association pendant 4 semaines n'était pas apparue supérieure à la monothérapie par эфalizumab.

Considérant l'analyse en ITT (n=339), 41% des patients ont atteint le PASI-75 à 12 semaines et 36% des patients à 108 semaines. Le PASI-90 a été atteint par 13% des patients à 12 semaines et par 17,7% après 108 semaines de traitement.

Considérant la population de patients éligibles pour un traitement d'entretien⁸ (n=290), 42% des patients ont atteint le PASI 75 et 21% des patients ont atteint le PASI-90 à 108 semaines.

3.5. Tolérance de l'эфalizumab

Tolérance à 12 semaines (issue des 3 études d'efficacité et de l'étude de tolérance chez les patients modérés à sévères, n=1213 patients traités par эфalizumab 1 mg/kg/semaine)

93% des patients du groupe RAPTIVA 1 mg/kg / semaine et 91,6% des patients du groupe placebo ont complété les 12 semaines de traitement. Un évènement indésirable a été à l'origine d'un arrêt de traitement chez 2,7% des patients traités par Raptiva 1mg/kg/semaine et 2% des patients du groupe placebo.

L'apparition d'un syndrome pseudogrippal dans les 48 heures suivant l'injection a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté : 41% des patients dans le groupe RAPTIVA et 24% dans le groupe placebo. Ce syndrome associait la survenue de céphalées, fièvre, asthénie, nausées, myalgies. Cependant dès la 3^{ème} injection, l'incidence de cet effet indésirable est devenue comparable dans les 2 groupes.

L'incidence des évènements indésirables graves a été comparable à 12 semaines, dans les groupes placebo et эфalizumab 1 mg / kg par semaine (1,8% groupe placebo et 2% groupe эфalizumab). Ces évènements⁹ ont été : cellulite, fibrillation auriculaire, affection coronarienne, gastroentérite, pneumonie, calcul rénal, carcinome cutané.

⁷ La réduction de 50% du PASI n'est pas considérée comme un critère suffisant de réponse (Guidelines Psoriasis novembre 2004)

⁸ Patients ayant atteint après les 12 semaines de traitement un PASI-50 ou un score OLS de type « blanchi » ou « minimal »

⁹ évènements survenus chez au moins 2 sujets.

L'incidence de troubles auditifs (perte réversible de l'audition) a été plus élevée chez les patients traités par éfalizumab que dans le groupe placebo (1% versus 0,6%) dans l'ensemble des études cliniques.

Tolérance à 12 semaines dans le sous-groupe des patients en impasse thérapeutique (n=526 dont 342 traités par Raptiva)

La fréquence globale des événements indésirables dans la population des patients en impasse thérapeutique traitée par éfalizumab a été comparable à celle des autres patients traités par éfalizumab (74% versus 69,5%). Les infections ont été plus fréquentes dans la population dite «de haut besoin» traitée par éfalizumab par rapport à la population non en impasse (25,7% versus 20,3%), ainsi que les affections musculosquelettiques (24,3% versus 15%), les pathologies articulaires (19,3% versus 11,2%) et les troubles gastrointestinaux (17,5% versus 9,6%).

Les événements indésirables graves et les événements ayant conduit à un arrêt de traitement ont été comparables dans ces 2 populations de patients traités par RAPTIVA (5,8% en population totale versus 4,8% chez les patients dites «de haut besoin») et de 2% plus fréquentes que dans les groupes placebo respectifs (3,8% et 2,5%).

Tolérance à plus long terme (170 patients à 108 semaines)

Les données de tolérance à plus long terme sont issues de l'étude en cours ACD2243 (résultats à 108 semaines). Le taux d'arrêt de traitement pour événement indésirable a été, par période de 12 semaines, comparable voire plus faible (de 0,4% à 3,5%) que le taux observé au cours des 12 premières semaines (4,4%).

Les événements indésirables graves rapportés par au moins 2 patients varie de 1% à 5,5% par période de 12 semaines correspondant à 2 patients sur 202 et à 10 patients sur 182). Ces effets ont été des arthrites, cellulites et carcinomes cutanés (15 cas sur 338 patients).

Au regard de l'effet immunomodulateur de l'éfalizumab, certains effets indésirables ont été particulièrement surveillés :

Infections

Dans les 5 études versus placebo, l'incidence des infections a été de 27% chez les patients traités par Raptiva et de 24% chez les patients traités par placebo.

L'incidence des hospitalisations pour infections a été de 1,6 pour 100 patients années dans le groupe traité par éfalizumab versus 1,2 dans le groupe placebo.

Les infections graves ont été notamment des cellulites et des pneumonies.

Pathologies tumorales

L'incidence globale de survenue d'une pathologie tumorale a été comparable dans les groupes éfalizumab et placebo : les tumeurs cutanées non liées à un mélanome ont été les plus nombreuses. Evaluée par rapport à 2 cohortes nord-américaines de patients ayant un psoriasis, l'incidence de survenue des tumeurs cutanées autres que des mélanomes apparaît plus fréquente chez les patients traités par RAPTIVA (1,34 pour 100 patients-années, [IC 95% 0,93- 1,87]) que dans les cohortes comparatives (0,39 [IC 95% 0,22 – 0,63]) mais non différente de l'incidence observée dans le groupe placebo.

Tolérance biologique

Une hyperlymphocytose (doublement des valeurs basales) a été observée chez 40 à 50 % des patients, avec retour aux valeurs normales à l'arrêt du traitement.

Dans 5% des cas, une hyperéosinophilie (augmentation d'un tiers de la valeur basale) et une augmentation plus faible des polynucléaires neutrophiles ont également été observées.

Neuf cas de thrombopénies (sur 3 291 patients traités) dont 5 accompagnées de symptômes cliniques ont été rapportés.

Une augmentation des phosphatases alcalines a également été observée chez 4,5% des patients traités par Raptiva (1% dans le groupe placebo) ; une augmentation des transaminases chez 5,7% des patients traités par Raptiva versus 3,5% groupe placebo, sans cependant observer de différence pour les augmentations supérieures à 2,5 fois la normale.

Développement d'anticorps anti éfalizumab

Parmi les 2 516 patients traités, 6,3% ont développé des anticorps. Bien que le faible nombre de sujets n'autorise pas de conclusion définitive, le profil de tolérance et d'efficacité de RAPTIVA ne semble pas être modifié par la présence ou non d'anticorps.

3.6. Conclusion

Toutes les études présentées ont été conduites chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère chronique justifiant et/ou ayant déjà reçu un traitement systémique selon l'investigateur. Le Psoriasis Area Severity Index (PASI) devait être supérieur à 12 à l'inclusion et plus de 10% de la surface corporelle du patient devait être atteinte.

Une étude a inclus par amendement un sous groupe de patients répondant aux critères d'inclusion précédents et devant être en échec (non réponse, contre-indication ou intolérance) à au moins 2 traitements systémiques antérieurs (parmi une liste de 15 produits).

Environ 3 000 patients ont été inclus dans les études présentées.

Trois études principales randomisées en double aveugle ont comparé 1mg/kg par semaine d'éfalizumab administré par voie sous-cutanée au placebo.

Le critère principal d'évaluation a été le PASI-75 après 12 semaines de traitement.

Sur l'ensemble des patients inclus, le gain thérapeutique en faveur de l'éfalizumab a été de 27% par rapport au placebo (31,4% versus 4,2%) sur le nombre de patients ayant une réduction du PASI d'au moins 75%. L'évaluation globale par le médecin (critère secondaire) a été en faveur du traitement actif.

Dans la sous-population des patients en échec à au moins 2 traitements systémiques, le bénéfice du traitement par RAPTIVA évalué à 12 semaines est apparu comparable à celui observé dans la population totale des patients inclus (27% de patients répondeurs PASI-75 par rapport au placebo).

Sur la base d'extension d'études en ouvert, les résultats suivants ont été présentés :

- en cas d'arrêt de traitement d'un patient répondeur après 12 semaines de traitement, une rechute du psoriasis¹⁰ est survenue dans 90% des cas. Le temps médian de rechute a été d'environ 60 jours.
- chez les patients répondeurs après 12 semaines de traitement et ayant été traités 24 semaines, l'effet a été maintenu à 24 semaines pour 80,6% d'entre eux.
- chez les patients partiellement répondeurs (PASI compris entre 50 et 75) au traitement à 12 semaines et traités 24 semaines, 50% ont atteint le PASI-75 à 24 semaines.
- il n'a pas été identifié de critère de réponse au traitement : il n'a pas été observé de différence de réponse en fonction des PASI initiaux ou selon l'antériorité d'un traitement systémique (patients naïfs ou déjà traités).

Effets indésirables :

Les données principales de tolérance sont des données à court terme, issues des essais à 12 semaines.

Les arrêts de traitements pour événements indésirables ont été inférieurs à 5% à 12 semaines et comparables dans les groupes éfalizumab et placebo. Environ 80% des patients traités par éfalizumab ou placebo ont rapporté un effet indésirable.

Les effets indésirables graves ont été rapportés par environ 2% des patients dans le groupe éfalizumab comme dans le groupe placebo, sauf dans l'étude ayant inclus des patients plus sévèrement atteints dans laquelle l'incidence des effets indésirables graves a été d'environ 5% dans le groupe éfalizumab versus 3% dans le groupe placebo.

Une réaction pseudogrippale est apparue à court terme l'effet indésirable le plus fréquent mais la différence avec le placebo n'est plus significative à partir de la 3^{ème} injection.

Biologiquement, des modifications de la NFS ont été rapportées : une hyperlymphocytose fréquente ; une thrombopénie (0,3%) dont certains cas avec symptômes cliniques nécessitant une surveillance pendant le traitement par Raptiva.

Au regard des risques liés à l'immunomodulation de l'éfalizumab et de l'utilisation chronique continue du traitement, les données de tolérance à long terme sont très limitées (170 patients traités 108 semaines). Comme pour les données d'efficacité, les données de tolérance dans la population des patients en échec aux autres traitements font défaut.

Sur les données disponibles, les effets indésirables au delà de 12 semaines ne sont pas apparus différents de ceux observés pendant les 12 premières semaines de traitement. Une analyse particulière des conséquences délétères de l'immunomodulation (infections, tumeurs notamment cutanées) n'a pas mis en évidence de différence chez les patients sous éfalizumab ou sous placebo.

La commission souligne :

- l'absence de donnée comparative directe en termes d'efficacité par rapport aux traitements systémiques de référence
- les données très limitées d'efficacité dans la population pour laquelle la mise sur le marché de l'éfalizumab a été autorisée

¹⁰ définie comme une augmentation d'au moins 50% du PASI obtenu après 12 semaines de traitement.

- les données limitées d'efficacité et de tolérance à long terme dans une pathologie chronique traitée par un produit immunomodulateur
- les données limitées sur l'impact du traitement sur la qualité de vie des patients qui constitue un critère de mesure de la gravité de la pathologie
- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance chez les sujets ayant une atteinte hépatique ou rénale, complication pouvant survenir après un traitement par méthotrexate ou ciclosporine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

Dans la population des patients inclus dans les essais (PASI > 12, BSA > 10%, naïfs ou ayant été traités par un traitement systémique, et évalués candidats à un traitement systémique par le médecin), l'efficacité de l'efaluzimab administré en monothérapie a été modeste. Dans le sous groupe des patients dits « de haut besoin » l'efficacité est apparue comparable à celle de la population générale des études et demeure modeste. En effet, dans ces 2 populations, le gain thérapeutique en termes de patients répondeurs ayant atteint le PASI 75 après 12 semaines de traitement a été de 27%.

La tolérance à court terme de l'efaluzimab a été satisfaisante.

Il a été observé un phénomène de rebond à l'arrêt du traitement, notamment chez les patients non répondeurs. La Commission dispose de peu de données à long terme sur les conséquences d'un traitement chronique par un agent immunomodulateur qui peut potentiellement être à l'origine d'effets graves.

RAPTIVA a un effet symptomatique suspensif et constitue un traitement de recours.

En termes de santé publique, le fardeau induit par le psoriasis est important du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle. Il est modéré dans la population concernée, dans la mesure où la population cible définie par la Commission ne concerne qu'un sous groupe de patients.

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 en termes de santé publique un besoin thérapeutique non couvert.

Au vu des données disponibles, il est attendu à court terme, de la part de RAPTIVA, un impact faible sur la morbidité et la qualité de vie. Mais, à long terme, il n'y a pas d'impact attendu pour cette spécialité en raison :

- d'un doute sur la tolérance, en particulier carcinologique

- de l'incertitude concernant la transposabilité des résultats des études réalisées sur des périodes relativement limitées et comportant très peu de données dans la population restreinte de patients en réel échec thérapeutique.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RAPTIVA.

La commission considère que le service médical rendu par RAPTIVA est important pour les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques 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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique, qui sont en échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine et chez lesquels les alternatives sont réduites ou absentes, la commission considère que RAPTIVA apporte, dans la stratégie thérapeutique, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

Il n'existe pas de consensus sur la définition de la gravité du psoriasis en plaques dont l'appréciation sera faite par le médecin. L'étendue des lésions et leur localisation constituent des facteurs objectifs pour évaluer la gravité de l'atteinte mais l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient constitue aussi un élément important à prendre en compte pour l'appréciation de la gravité.

Les patients ayant une forme grave de psoriasis en plaques sont définis comme des patients en échec à au moins 2 précédents traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine et ayant une surface corporelle atteinte d'au moins 30% ou un retentissement psychosocial important.

Les traitements systémiques indiqués dans le traitement des formes sévères de psoriasis sont la photothérapie, les rétinoïdes, le méthotrexate et la ciclosporine.

La réponse à la photothérapie est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative grave de cette technique en limitent l'accès et l'utilisation au long cours. Ciclosporine et méthotrexate ont une efficacité également importante (environ 60% de réponse) mais sont à l'origine

d'effets indésirables rénaux ou hépatiques graves et, comme la photothérapie, ont une toxicité cumulative qui limite leur utilisation au long cours. Les rétinoïdes seuls ont une efficacité moindre mais l'efficacité de l'association synergique avec la photothérapie est plus importante. Cette association est notamment utilisée dans les formes diffuses de psoriasis.

Sur ces bases, 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 pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Au regard des limites de ces traitements, certains patients seront, à un moment ou à un autre de l'évolution de leur pathologie, en impasse thérapeutique.

Le traitement par RAPTIVA s'inscrit comme traitement de recours pour ces patients; il doit être instauré chez des patients adultes ayant un psoriasis en plaques grave en échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Le traitement ne doit être poursuivi que chez les sujets ayant eu une amélioration (évaluée par le médecin) après 12 semaines de traitement. Pour les patients non répondeurs à 12 semaines, le traitement doit être arrêté.

La durée de maintien sous traitement chez un patient répondeur à 12 semaines n'est pas connue.

Une surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée de manière rapprochée en début de traitement (tous les mois par exemple) puis au cours du traitement de façon plus espacée (tous les 3 mois par exemple).

Des phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement ou d'aggravation du psoriasis pendant le traitement ont été observés.

Le traitement par RAPTIVA a été évalué en monothérapie. A partir des données limitées présentées par le laboratoire, l'association de l'efalizumab à un traitement dermocorticoïde n'est pas apparue supérieure à la monothérapie (essai en ouvert sur 4 semaines, interprétation avec précaution).

4.4. Population cible

La population cible de RAPTIVA est représentée par les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique, qui sont en échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie le méthotrexate et la ciclosporine.

Les données épidémiologiques disponibles permettent d'estimer la prévalence du psoriasis en plaques grave mais il n'a pas été retrouvé dans la littérature de donnée sur la proportion de patients en échec des traitements systémiques disponibles (non répondeurs, intolérants ou pour lesquels existe une contre-indication).

Cependant, une estimation de cette population peut être approchée en appliquant les taux de réponse moyens aux traitements systémiques actuels aux données de prévalence de la pathologie issue de la littérature. Cette estimation apparaît de même ordre de grandeur que les estimations obtenues dans les enquêtes réalisées

par les laboratoires auprès des dermatologues, et que celle issue des données du PMSI.

Sur ces bases, la Commission estime à moins de 10 000 par an le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par RAPTIVA.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

En fonction du SMR attribué, la commission propose que la prise en charge de RAPTIVA soit réservée aux patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

4.5.2 Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 4 permet le traitement d'un patient pendant 1 mois.

4.5.3 Taux de remboursement : 65%

4.5.4 Médicament d'exception

Au regard de l'indication précise proposée au remboursement et de la population cible limitée, la commission propose que RAPTIVA ait le statut de médicament d'exception.

4.5.5 Etudes post-inscription sollicitées

La Commission de Transparence souhaite la mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.

- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :

- le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
- la stratégie thérapeutique
- la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)

- l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique).

La Commission de Transparence souhaite :

- que cette étude soit réalisée conjointement pour ENBREL et RAPTIVA, selon une méthodologie et un protocole similaires.
- pouvoir disposer des premiers résultats à un an de suivi puis annuellement.