

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

aprémilast

OTEZLA 10 mg, 20 mg et 30 mg,

comprimés pelliculés

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 26 février 2025

- ➔ Psoriasis en plaques
- ➔ Adolescent et Enfant (≥ 6 ans)
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg, éligibles à un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique	Comme chez l'adulte, OTEZLA (aprémilast) est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans (pesant au moins 20 kg) en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques ou éventuellement à la photothérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de son administration par voie orale, OTEZLA pourrait être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie. En l'absence de données comparatives versus les biothérapies, la place d'OTEZLA (aprémilast) par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">- de la démonstration dans 1 étude clinique de phase III (SPROUT) versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant inclus patients âgés de 6 ans à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie ;- de la supériorité de l'aprémilast par rapport au placebo, avec une quantité d'effet modeste, sur les réponses sPGA 0/1 (critère de jugement principal) ;

	<p>33,1 % vs 11,5 % , p < 0,0001) et PASI75 (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 45,4 % vs 16,1 %, p < 0,0001) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats intermédiaires et exploratoires à plus long terme de l'étude d'extension SPROUT-LTE, à la semaine 52 (soit 2 ans après l'inclusion des patients dans l'étude SPROUT), suggérant un maintien des réponses cliniques observées dans l'étude initiale avec l'aprémilast ; – du profil de tolérance de l'aprémilast similaire à celui établi dans l'indication chez l'adulte principalement marqué par des diarrhées, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements ; <p>mais prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence de démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent sur la qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes modérées à sévères de cette maladie ; – la faible pertinence clinique du critère de jugement PASI 75, désormais remplacé par des critères plus contraignants, tels que les réponses PASI 90 et PASI 100 ; – l'absence de comparaison directe dans une étude de phase III à l'adalimumab (HUMIRA), autre traitement ayant une AMM dans le psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés ; – l'absence de comparaison directe au sécukinumab (COSENTYX) dans une étude de phase III compte tenu d'un développement concomitant ; – les risques importants identifiés d'événements grave de dépression, de comportements ou d'idée suicidaire, <p>la Commission considère que les spécialités OTEZLA (aprémilast), comprimés pelliculés, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans (pesant au moins 20 kg), éligibles à un traitement systémique.</p>
Population cible	La population cible peut être estimée entre 1940 et 3951 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Rappel des données précédemment évaluées chez l'adulte	9
3.3 Synthèse des données d'efficacité	11
3.3.1 Etude SPROUT (NCT03701763)	11
3.3.2 Etude SPROUT-LTE (NCT04175613)	13
3.3.3 Qualité de vie	14
3.4 Profil de tolérance	14
3.5 Données d'utilisation	16
3.6 Modification du parcours de soins	17
3.7 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr ⓘ

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription d'OTEZLA (aprémilast) pour les différents dosages déjà existants ¹ et pour de nouveaux dosages adaptés à l'enfant ² sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités le « traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg, éligibles à un traitement systémique ».
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg, éligibles à un traitement systémique »
DCI (code ATC) Présentations concernées	aprémilast (L04AA32) OTEZLA 10 mg + OTEZLA 20 mg + OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé - plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 4 comprimé(s) de 10 mg - 4 comprimé(s) de 20 mg - 19 comprimé(s) de 30 mg. Etui d'initiation de 27 comprimés (CIP : 34009 300 088 8 1) OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé - plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 300 088 9 8) OTEZLA 10 mg + OTEZLA 20 mg, comprimé pelliculé - plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium 4 comprimés de 10 mg - plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium 23 comprimés de 20 mg (CIP : 34009 303 057 3 7) OTEZLA 20 mg, comprimé pelliculé - plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 303 057 4 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AMGEN SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : - 15/01/2015 : psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Date des rectificatifs et teneur : - 08/04/2020 : extension d'indication dans la maladie Behçet. - 21/10/2024 : extension d'indication pédiatrique dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans. PGR européen
Conditions et statuts	- Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie.

¹ Etui d'initiation de 4 comprimés de 10 mg, 4 comprimés de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg + boîte de 56 comprimés de 30 mg.

² Etui d'initiation de 4 comprimés de 10 mg, 23 comprimés de 20 mg + boîte de 56 comprimés de 20 mg.

Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée d'aprémilast dépend du poids corporel.</p> <p>La dose recommandée d'aprémilast est de 20 mg pris par voie orale deux fois par jour pour les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg, et de 30 mg pris par voie orale deux fois par jour pour les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg, après le schéma d'initiation du traitement présenté ci-dessous.</p> <table border="1" data-bbox="457 399 1335 613"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Poids corporel</th><th colspan="2">Jour 1</th><th colspan="2">Jour 2</th><th colspan="2">Jour 3</th><th colspan="2">Jour 4</th><th colspan="2">Jour 5</th><th colspan="2">À partir du jour 6</th></tr> <tr> <th>Matin</th><th>Soir</th><th>Matin</th><th>Soir</th><th>Matin</th><th>Soir</th><th>Matin</th><th>Soir</th><th>Matin</th><th>Soir</th><th>Matin</th><th>Soir</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>De 20 kg à moins de 50 kg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td></tr> <tr> <td>50 kg ou plus</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr> </tbody> </table> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>	Poids corporel	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du jour 6		Matin	Soir	De 20 kg à moins de 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	50 kg ou plus	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg																	
Poids corporel	Jour 1		Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du jour 6																																									
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir																																								
De 20 kg à moins de 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg																																								
50 kg ou plus	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg																																								
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un immunosupresseur oral qui inhibe la phosphodiésterase 4 (PDE4).																																																			
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe, une demande de prise en charge d'OTEZLA (aprémilast) est en cours dans plusieurs pays.</p> <p>Pour les Etats-Unis, OTEZLA (aprémilast) dispose d'une AMM avec un libellé superposable : « Pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy. »</p>																																																			
Autres indications de l'AMM	OTEZLA (aprémilast) est également indiqué chez l'adulte dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Behçet. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).																																																			
Rappel des évaluations précédentes	<p>Dans le psoriasis en plaques de l'adulte (Avis du 02/12/2015³) :</p> <ul style="list-style-type: none"> — SMR modéré dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie). — ASMR V dans la prise en charge. 																																																			
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 26 février 2025. — Contributions de parties prenantes : Non — Expertise externe : Oui 																																																			

³ Haute Autorité de Santé - OTEZLA (aprémilast), immunosupresseur inhibiteur de PDE4

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie⁴

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le psoriasis en plaques se caractérise par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et d'une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit fortement sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale). Le diagnostic chez l'enfant est souvent plus difficile que chez l'adulte car les formes débutantes sont souvent atypiques ou peu symptomatiques.

Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie chez l'adulte (SFD, 2019)⁵ les formes nécessitant un traitement systémique sont définies de la façon suivante :

- un psoriasis considéré comme « modéré à sévère », défini par un psoriasis couvrant plus de 10 % de la surface corporelle ou caractérisée par un score PASI > 10 et/ou un score de qualité de vie DLQI > 10 ;
- un impact important sur la condition physique et sociale, ou sur l'état psychologique, entraînant une dépression ou une anxiété cliniquement significative ;
- un psoriasis localisé mais qui ne peut être contrôlé par un traitement topique et qui est associé à une altération fonctionnelle et/ou une détresse importante, par exemple une atteinte sévère des ongles ou une atteinte des zones à fort impact (paumes et plante des pieds, organes génitaux, cuir chevelu, visage et plis).

Épidémiologie

Chez l'enfant, la prévalence du psoriasis en plaques est comprise entre 0,1 % à l'âge de 1 an à 0,8 % à l'âge de 18 ans⁶. Les formes débutant dans l'enfance sont généralement de plus mauvais pronostic.

⁴ Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016 ; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

⁵ Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:464-483.

⁶ Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. Pediatr Dermatol. 2014 Feb;31(1):8–13.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge du psoriasis en plaques comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

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

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3 et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours en 1^{re} intention aux traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, acitrétine, ciclosporine et photothérapie) et aux traitements systémiques biologiques (anti-TNF et anti-interleukines). L'apremilast a déjà une AMM chez l'adulte mais sa place dans la stratégie thérapeutique reste mal définie en l'absence de comparaison avec les autres traitements systémiques.

Le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'enfant est peu différent de celui de l'adulte, mais les traitements validés chez l'enfant sont moins nombreux. En effet, l'AMM de la ciclosporine limite son utilisation aux adolescents à partir de 16 ans. Chez l'adulte, les résultats du consensus d'experts sur l'utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère de 2022⁷ ont confirmé la place du méthotrexate comme traitement de référence en 1^{re} ligne des traitements systémiques après échec des traitements topiques ; cependant, le méthotrexate est utilisé hors AMM en pédiatrie. La toxicité de ces traitements limite leur utilisation dans le temps et la photothérapie est déconseillée chez l'enfant. La prescription de l'acitrétine (rétinoïde) fait l'objet d'un plan de prévention des grossesses et nécessite l'utilisation d'une contraception efficace.

Les traitements biologiques ayant une indication pédiatrique sont des anti-TNFα (étanercept, adalimumab), un anti-IL12/23 (ustekinumab) et un anti-IL17 (sécukinumab). L'étanercept (ENBREL), l'ustekinumab (STELARA), sécukinumab (COSENTYX) ont une AMM dans le psoriasis en plaques chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adalimumab (HUMIRA) à partir de 4 ans.

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Dans le périmètre de l'évaluation, les traitements disponibles sont :

- dans les **formes modérées à sévères, après échec des traitements topiques** : COSENTYX (sécukinumab), SORIATANE (acitrétine), NEORAL (ciclosporine) et les médicaments à base de méthotrexate ;
- dans les **formes modérées à sévères, après échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie** : STELARA (ustekinumab) et COSENTYX (sécukinumab) ;

⁷. Poizeau, S. Leducq, B. Guillot, M. Beylot-Barry, G. Chaby, M. Chastagner, F. Corgibet, L. Gouillon, D. Jullien, A. Acher, F. Amatore, J.M. Amici, H. Aubert, F. Aubin, N. Beneton, D. Bouilly, A.C. Bursztejn, C. Buzenet, M. Chamaillard-Pujol, J. Charles, A.C. Cottencin-Charriere, M.B. Duval, A. Fauconneau, A.C. Fougerousse, C. Girard, C. Goujon, A. Khemis, Y. Le Ru, C. Lepelley-Dupont, E. Mahé, X. Marcellin, C. Nicolas, V. Pallure, J. Parier, C. Paul, N. Quiles, M.A. Richard, P.E. Stoebner, M. Tauber, A. Vermersch, M. Viguer, A. Villani, O. Chosidow, L. Fardet, « Utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère : consensus d'experts par méthode DELPHI. » Annales de Dermatologie et de Vénérologie – FMC. <https://doi.org/10.1016/j.fander.2022.09.499>.

- dans les **formes sévères** de psoriasis en plaques, **après échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie** : ENBREL (étanercept), HUMIRA (adalimumab), STELARA (ustekinumab) et COSENTYX (sécukinumab).

Il convient de noter que, concernant SORIATANE (acitrétine), l'acitrétine peut être utilisée chez l'enfant et l'adolescent avec des précautions importantes (plan de prévention des grossesses) et son AMM précise que du fait des effets indésirables sévères associés au traitement au long cours, sa prescription doit être limitée à 4 semaines.

Bien qu'étant reconnus comme des traitements du psoriasis en plaques de l'enfant dans les recommandations^{8,9,10,11}, le méthotrexate est utilisé hors AMM chez l'enfant et l'adolescent et l'AMM de la ciclosporine limite son utilisation aux adolescents de 16 ans et plus.

L'expérience du méthotrexate pour traiter le psoriasis de l'enfant est très limitée et les effets secondaires peuvent être sévères, comprenant notamment le risque de fibrose hépatique et médullaire⁸.

La ciclosporine est peu utilisée chez l'enfant dans cette indication. Elle doit être utilisée en cas d'échec des rétinoïdes, en cure courte étant donné sa néphrotoxicité, le risque d'hypertension artérielle et les risques encourus d'une immunodépression à long terme⁸.

Les conclusions de la Commission de la transparence concernant les médicaments ayant une AMM sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation et ayant été évalués par la Commission de la transparence

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Traitements systémiques non biologiques				
Rétinoïde				
SORIATANE (acitrétine) <i>Arrow Génériques Et ses génériques</i>	Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	13/12/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.
Agent immunosuppresseur				
NEORAL (cyclosporine) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace	21/06/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.
Traitements systémiques biologiques				
Anti-interleukine				
COSENTYX (sécukinumab) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.	15/03/2023 (réévaluation)	Important	Sans objet.

⁸ Chabaut A et Viseux V. Société française de dermatologie pédiatrique. Prise en charge du psoriasis de l'enfant. Ann dermatol venereol 2010;137:408-415.

⁹ Menter A, Cordoro KM, Davis DMR et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol. 2020;82:161-201.

¹⁰ Belloni Fortina A, Bardazzi F, Berti S et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. Eur J Pediatr. 2017;176:1339-1354.

¹¹ Eisert L, Augustin M, Bach S et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents - Short version part 2. J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17:959-973

STELARA (ustekinumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.	15/03/2023 (réévaluation)	Important	Sans objet.
Anti-TNFα				
HUMIRA (adalimumab) <i>Abbvie</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.	15/03/2023 (réévaluation)	Important	Sans objet.
ENBREL (etanercept) <i>Pfizer</i> <i>Et ses biosimilaires</i>	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	15/03/2023 (réévaluation)	Important	Sans objet.

→ Traitements non-médicamenteux

La photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants) et photothérapie UVB sont utilisées à des stades plus précoce de la maladie, néanmoins elles peuvent être utilisées uniquement chez l'adolescent et l'adulte.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu de l'arsenal thérapeutique disponible, plus restreint chez l'enfant, et compte tenu des phénomènes d'échappement thérapeutiques, de contre-indication et d'intolérance, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés adaptés à la population pédiatrique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'OTEZLA (aprémilast) repose sur l'étude SPROUT, une étude clinique de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 52 semaines (analyse principale à 16 semaines), réalisée chez des enfants et adolescents âgés de 6 et 17 ans ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.

On dispose également des résultats intermédiaires de l'étude d'extension (en cours) non comparative, multicentrique, de l'étude de phase III SPROUT, SPROUT-LTE (NCT04175613), ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme de l'aprémilast chez des patients âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.

3.2 Rappel des données précédemment évaluées chez l'adulte

L'efficacité et la tolérance de l'aprémilast ont été évaluées dans deux études de phase III de protocoles similaires ($n = 844$ et $n = 411$), randomisées en double aveugle, versus placebo chez des patients atteints de **psoriasis en plaques modéré à sévère, candidats à un traitement de fond systémique**.

(conventionnel ou biologique) ou à la photothérapie. Conformément au RCP, la posologie a été progressive avant d'atteindre la dose de 30 mg 2 fois/jour.

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

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

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

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

- 1^{re} étude : 33,1 % versus 5,3 %, soit une différence de 27,8 %, IC_{95%} = [23,1 ; 32,5] (p < 0,0001) ;
- 2^e étude : 28,8 % versus 5,8 % soit une différence de 23,0 %, IC_{95%} = [16,3 ; 29,6] (p < 0,0001).

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

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

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

Les taux de réponse PASI 75 et sPGA 0 ou 1 avec au moins 2 points de réduction par rapport à l'inclusion se sont maintenus jusqu'à la semaine 32 chez les patients traités en continu par aprémilast depuis le début de l'étude et chez les patients initialement sous placebo puis traités par aprémilast après la semaine 16, les taux de réponse PASI 75 et sPGA 0 ou 1 ont rejoint ceux des patients traités par aprémilast 30 mg en continu (données non comparatives).

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

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

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

3.3 Synthèse des données d'efficacité

3.3.1 Etude SPROUT (NCT03701763)¹²

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'aprémilast par rapport à un placebo sur la réponse sPGA 0/1 chez des patients âgés de 6 ans à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 52 semaines, avec une évaluation du critère de jugement principal à la semaine 16.

Les patients randomisés dans le groupe placebo à l'inclusion ont tous été mis sous aprémilast à la semaine 16 et ont poursuivi ce traitement (en aveugle) jusqu'à la semaine 52.

L'étude a débuté le 19/12/2018 et l'analyse principale a eu lieu le 07/06/2022.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- enfants et adolescents âgés de 6 ans à 17 ans (inclus),
- poids ≥ 20 kg,
- diagnostic de psoriasis en plaques stable¹³ depuis 6 mois ou plus,
- patients éligibles à un traitement par photothérapie ou à un traitement systémique selon l'avis de l'investigateur,
- patients insuffisamment contrôlé par un traitement topique,
- atteinte de la surface corporelle (*Body Surface Area – BSA*) supérieure ou égale à 10 %,
- score PASI¹⁴ ≥ 12 et un score sPGA¹⁵ ≥ 3 évalué par le médecin.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- **Groupe aprémilast** : aprémilast 30 mg (patients ≥ 50 kg à l'inclusion) ou 20 mg (patients entre 20 et 50 kg à l'inclusion) en comprimé deux fois par jour, administré par voie orale le matin et le soir, après une phase titration de 3 ou 5 jours en accord avec le RCP,
- **Groupe placebo** : placebo en comprimé deux fois par jour¹⁶

¹² Fiorillo, L. et al. Efficacy and safety of aprémilast in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from SPROUT, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 90, 1232–1239 (2024).

¹³ Un psoriasis en plaques stable est défini par l'absence de changements morphologiques ou de poussées significatives selon l'avis de l'investigateur.

¹⁴ PASI (« Psoriasis Area and Severity Index ») : ce score repose sur un croisement entre l'aspect des plaques et leur localisation corporelle, allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). Le PASI 75 et le PASI 90, correspondent à une diminution d'au moins 75 % et 90 % de la gravité du psoriasis sur l'échelle PASI par rapport à l'inclusion et le PASI 100 à une réduction complète des symptômes.

¹⁵ sPGA (« Static Physician's Global Assessment ») : ce score repose sur la description de l'aspect des plaques de psoriasis sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 5 (très sévère). Dans ces études, la proportion de patients avec une disparition complète ou presque complète des lésions était définie par la proportion de patients ayant obtenu un sPGA :

- blanchi (sPGA 0) : absence de manifestations d'érythème ou de desquamation ou d'induration et par la présence de possibles décolorations résiduelles

- presque blanchi (sPGA 1) : plaques caractérisées par un érythème faible, des squames fines et occasionnelles pour moins de 5 % des lésions ou une surélévation minime par rapport au niveau de la peau normale.

¹⁶ Afin de maintenir l'aveugle des comprimés de placebo de titration ont également été donné dans le groupe placebo.

La dose a été instaurée progressivement dans les 2 groupes au cours de la 1^{re} semaine de traitement à l'aide des comprimés dosés à 10 mg, 20 mg et 30 mg selon un protocole préétabli.

L'usage de certains traitements topiques était possible au cours de l'étude : les corticostéroïdes de faible puissance utilisés pour le traitement du visage, des aisselles et de l'aine, ainsi que les crèmes hydratantes non médicamenteuses utilisées uniquement pour les lésions corporelles.

De la semaine 8 à la semaine 16, les patients avec une augmentation du score PASI $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion étaient autorisés à commencer un traitement par dermocorticoïde de puissance modérée à élevée, tout en continuant de recevoir le traitement expérimental. A la semaine 32, les patients n'ayant pas obtenu une amélioration de 50 % du score PASI, pouvaient ajouter un traitement topique standard tout en continuant de recevoir le traitement expérimental.

La randomisation a été stratifiée selon le groupe d'âge à l'inclusion (6 à 11 ans et 12 à 17 ans).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la **réponse sPGA 0/1 à la semaine 16**, évaluée par l'investigateur, et définie comme le pourcentage de patients avec une disparition complète (sPGA 0) ou presque complète (sPGA 1) des lésions du psoriasis avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha, selon une méthode hiérarchique incluant le critère de jugement principal, était la **réponse PASI 75 à la semaine 16** évaluée par l'investigateur, et définie comme une amélioration d'au moins 75 % du score PASI depuis l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Les analyses ont été réalisées dans la population en intention de traiter (ITT).

Population de l'étude

Un total de 245 patients a été randomisé, 163 patients dans le groupe aprémilast et 82 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen à l'inclusion était de 12,2 ans avec 41 % âgés de 6 à 11 ans, un poids moyen de 51,97 kg et 52,2 % des patients étaient de sexe féminin.

Les caractéristiques du psoriasis à l'inclusion étaient :

- un score sPGA modéré pour 75,5 % des patients et sévère pour 24,5 % des patients,
- un score PASI moyen de 19,8,
- une surface corporelle atteinte moyenne de 31,5 %,
- un score CDLQI de 8,4,

Concernant les antécédents de traitement, 82,9 % des patients n'avaient pas reçu de traitement systémique conventionnel au préalable, 82,4 % n'avaient pas reçu de photothérapie au préalable et 94,3 % étaient naïfs de traitements biologiques.

Résultats sur le critère de jugement principal (ITT)

L'aprémilast a été supérieur au placebo à la semaine 16 **sur la réponse sPGA 0/1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion** : 33,1 % dans le groupe aprémilast vs 11,5 %

dans le groupe placebo, soit une différence de 21,7 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [11,2 ; 32,1]$; $p < 0,0001$),

A 52 semaines, un score sPGA 0 ou 1 a été observé chez 47,7 % pour les patients initialement randomisés dans le groupe aprémilast et chez 44,4 % pour les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et passés sous aprémilast à la semaine 16.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (ITT)

L'aprémilast a été supérieur au placebo à la semaine 16 **sur la réponse PASI 75** : 45,4 % dans le groupe aprémilast vs 16,1 % dans le groupe placebo, soit une différence de 29,4 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [17,8 ; 40,9]$; $p < 0,0001$).

A 52 semaines, un score PASI 75 a été observé chez 60,4 % pour les patients initialement randomisés dans le groupe aprémilast et chez 63,9 % pour les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et passés sous aprémilast à la semaine 16.

3.3.2 Etude SPROUT-LTE (NCT04175613)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 216 semaines supplémentaires de l'étude de phase III SPROUT, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité (objectif secondaire) de l'aprémilast chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant terminé les 52 semaines de l'étude SPROUT. Les patients de l'étude SPROUT, tous mis sous aprémilast à partir de la semaine 16 dans l'étude initial, ont poursuivi leur traitement durant la phase d'extension.

A ce jour, on dispose uniquement des résultats d'une analyse intermédiaire à la semaine 52.

L'étude a débuté le 20/12/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 27/03/2023. La date prévue de l'analyse finale est prévue pour février 2027.

Le critère de jugement principal était un critère de tolérance (évaluation des EI : type, fréquence, sévérité et liés ou non au traitement), dont les résultats sont présentés en partie 3.3.

Le critère de jugement secondaire (exploratoire) était la réponse sPGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.

Selon le protocole, les patients doivent se retirer de l'étude lorsqu'ils atteignent l'âge de 18 ans ou lorsque le produit est commercialisé dans le psoriasis pédiatrique, selon l'événement qui survient en premier.

Données exploratoires à plus long terme (semaine 52 de SPROUT-LTE, soit 2 ans après l'inclusion des patients dans l'étude SPROUT)

A titre indicatif, les pourcentages observés de patients ayant obtenu une réponse sPGA 0 ou 1 aux semaines 0, 26 et 52 de l'étude d'extension étaient respectivement :

- semaine 0 : 96/160 patients (60,0 %)
- semaine 26 : 65/99 patients (65,7 %)
- semaine 52 : 40/69 patients (58,0 %)

3.3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SPROUT dans des analyses exploratoires à l'aide du score CDLQI, néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.4 Profil de tolérance

Études cliniques

→ Étude SPROUT

Dans l'étude SPROUT durant la phase comparative versus placebo, l'exposition au traitement a été en moyenne de 15,3 semaines dans le groupe aprémilast et de 15,2 semaines dans le groupe placebo.

Durant la période de suivi à l'aprémilast, les patients ont été exposés en moyenne durant 41,9 semaines.

Au cours des 16 premières semaines de traitement (période comparative), le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 66,9 % et de 41,3 % respectivement dans les groupes aprémilast et placebo. Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 42,9 % (70/163) et 15,0 % (12/80) respectivement dans les groupes aprémilast et placebo.

Les EI les plus fréquemment ($\geq 10\%$) signalés chez les patients sous aprémilast étaient la diarrhée (19,6 %), les douleurs abdominales (19,6 %), les nausées (19,6 %) et les vomissements (17,8 %).

Durant cette même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été 1,2 % (2/163) dans le groupe aprémilast et de 1,3 % (1/80) dans le groupe placebo.

Dans l'étude SPROUT, pour les patients ayant reçu de l'aprémilast pendant 52 semaines :

- les EI les plus fréquemment rapportés ont été similaires à ceux observés à la semaine 16, à savoir, des nausées (22,1 %), la diarrhée (20,4 %), des douleurs abdominales (19,1 %) et des vomissements (18,7 %) ;
- le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 1,7 % (4/235).

Evénements indésirables d'intérêt particuliers :

– Affections psychiatriques :

Durant la période comparative de 16 semaines, un EI d'idée ou comportement suicidaire a été rapporté dans le groupe placebo et a conduit à l'interruption du traitement ; aucun EI a été rapporté dans le groupe aprémilast.

Les autres EI rapportés dans la classe des troubles psychiatriques au cours de la phase comparative de 16 semaines, ont été l'insomnie (0,6 % dans le groupe aprémilast, 1,3 % dans le groupe placebo), l'anxiété (0,6 %, 0,0 %) et les troubles du sommeil (0,6 %, 0,0 %). Aucun EI de dépression n'a été rapporté pendant la phase comparative.

A la semaine 52, aucun nouvel EI d'idée ou comportement suicidaire a été rapporté.

– Perte de poids :

Durant la période comparative de 16 semaines, le changement de poids moyen à la semaine 16 par rapport à l'inclusion a été d'environ + 1,82 kg (+ 4,11 %) dans le groupe placebo et de - 0,09 kg (- 0,01 %) dans le groupe aprémilast.

A la semaine 52, le changement de poids moyen par rapport à l'inclusion a été d'environ + 1,03 kg (+ 3,08 %) chez les patients exposés à l'aprémilast. Au total, 14 patients ont eu une diminution du poids > 10 % par rapport à leur poids à l'inclusion.

→ Étude SPROUT-LTE

Le profil de tolérance de l'aprémilast a été évalué à plus long terme dans l'étude d'extension (SPROUT-LTE) avec une durée d'exposition moyenne à l'aprémilast de 48,5 semaines.

Au moins un EI a été rapporté chez 34,4 % des patients, parmi lesquels, 4 patients ont eu un EIG (phimosis, douleurs abdominales, céphalées et insuffisance rénale aiguë).

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 8,1 % des patients.

Les EI les plus fréquents ($\geq 3\%$) ont été la COVID-19 (4,4 %), des vomissements (4,4 %), des douleurs abdominales (3,1 %), des céphalées (3,1 %), des nausées (3,1 %), un psoriasis (3,1 %) et des infections virales des voies respiratoires (3,1 %).

Ainsi, le profil de tolérance dans cette étude d'extension a été cohérent avec celui de l'étude principale (jusqu'à la semaine 52).

Concernant les Els d'intérêt particulier, aucun EI relatif à une idée ou comportement suicidaire n'a été signalé au cours de l'étude SPROUT-LTE. Les Els de la classe troubles psychiatriques rapportés durant l'étude ont été : l'anxiété ($n = 2$; 1,3 %), un trouble mental ($n = 1$; 0,6 %) et des tics ($n = 1$; 0,6 %).

Il n'y a pas eu de différence notable observée au niveau du poids corporel des patients sous aprémilast. A noter toutefois, qu'au cours de la phase d'extension à long terme, 3 patients ont eu une diminution du poids > 10 % par rapport à leur poids à l'inclusion dans l'étude.

RCP

Selon le RCP, le profil de sécurité de l'aprémilast observé dans l'étude pédiatrique était cohérent avec le profil de sécurité établi précédemment chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'aprémilast chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique et de psoriasis sont des affections gastro-intestinales, incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), des céphalées (7,9 %) et des céphalées de tension (7,2 %) et sont dans la majorité des cas d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont généralement survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et se sont généralement résorbés en 4 semaines.

Description de certains effets indésirables :

– Affections psychiatriques :

L'aprémilast est associé à une augmentation du risque d'affections psychiatriques telles que l'insomnie et la dépression. Dans les études cliniques et depuis la commercialisation, des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés ; des cas de suicide ont été signalés après la commercialisation. Les patients et soignants doivent être avertis qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires. Les risques et bénéfices quant à l'instauration ou la poursuite du traitement par l'aprémilast doivent être attentivement évalués si les patients présentent des symptômes psychiatriques, ou des antécédents d'affections psychiatriques, ou s'ils sont traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles de causer des événements psychiatriques. Les patients et soignants doivent être avertis du fait qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires ou de tout

changement de comportement ou d'humeur. Si les patients présentent de nouveaux symptômes psychiatriques, ou que des symptômes existants s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou une tentative de suicide sont identifiées, il est recommandé d'arrêter le traitement par l'aprémilast.

Perte de poids :

Le poids des patients a été mesuré de façon systématique dans les études cliniques. La perte de poids moyenne observée chez les patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique et de psoriasis traités par l'aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'aprémilast ont eu une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Le poids doit être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients ayant une insuffisance pondérale ainsi que chez les patients pédiatriques ayant un indice de masse corporelle proche de la limite inférieure ou trop bas lors de l'initiation du traitement. En cas de perte de poids inexplicable et cliniquement significative, le patient doit être examiné par un praticien et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

PGR

Le résumé des risques du PGR d'OTEZLA (aprémilast) (version 15.2, 26/08/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Événements graves d'hypersensibilité Comportements et idées suicidaires Évènements graves de dépression
Risques importants potentiels	Vascularite Tumeurs malignes Événements graves de nervosité et d'anxiété Infections graves, y compris les infections opportunistes et transmission d'infections via les vaccins vivants EI cardiaques majeurs et tachyarythmie Perte embryonnaire et fœtale prénatale et retard du développement fœtal (réduction de l'ossification et du poids du fœtus) chez les femmes enceintes exposées à l'aprémilast.
Informations manquantes	Tolérance à long terme.

Données de pharmacovigilance

L'aprémilast, autorisé dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique de l'adulte et la maladie de Behçet, est commercialisé depuis 2014 dans plus de 50 pays. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients à OTEZLA (aprémilast) au 20 mars 2024 était d'environ 952 985 patients-années.

Sur la période couverte par ce dernier PSUR (21 mars 2023 au 20 mars 2024), aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

OTEZLA (aprémilast) est présenté sous forme de comprimé à prise orale biquotidienne. Il n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur le parcours de soins.

3.7 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
(NCT05565560)	Etude de phase III, multicentrique, ouverte, monobras dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast chez des patients pédiatriques japonais âgés de 6 à 17 ans ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.	Q1 2026
PEANUT (NCT06088199)	Etude de phase III, multicentrique, ouverte, monobras dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de l'aprémilast chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques léger à modéré.	Q1 2027

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le rhumatisme psoriasique et la maladie de Behçet chez l'enfant.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription d'OTEZLA (aprémilast) dans le **traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg, éligibles à un traitement systémique**. Il a fourni à l'appui de sa demande une étude de phase III (SPROUT) versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique d'une durée de 52 semaines et sa phase d'extension non comparative au cours de laquelle tous les patients étaient sous aprémilast (depuis la semaine 16 dans l'étude initiale).

Il convient de noter que **chez l'adulte**, OTEZLA (aprémilast) a été également évalué versus placebo chez des patients ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles un traitement systémique ou la photothérapie, cependant, l'**AMM a été restreinte aux seuls patients en échec, intolérants ou ayant une contre-indication aux traitements systémiques conventionnels dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie)**.

Dans la population pédiatrique, la pertinence des traitements systémiques non biologiques de 1^{re} intention est limitée du fait de leur toxicité (voir § 2.2 Prise en charge actuelle). Par conséquent, si le choix du placebo comme comparateur est acceptable, toutefois, il aurait été pertinent de comparer l'aprémilast au secukinumab ou à l'adalimumab dans la mesure où ces médicaments ont une AMM après échec des traitements topiques.

Les patients inclus dans l'étude SPROUT avaient un score PASI global médian de 19,8 et l'atteinte de la surface corporelle médiane était de 31,5 %. Le score SPGA à l'inclusion était de 3 (modéré) chez 75,5 % des patients et de 4 (sévère) chez 24,5 % des patients. Le score de l'indice médian de la qualité de vie spécifique aux maladies dermatologiques pédiatriques (*Children Dermatology Life Quality Index*, CDLQI) était de 8,38 (score de 0 à 30). Il convient de noter qu'une majorité de patients dans l'étude (82,9 %) étaient naïfs de tout traitement systémique. Les patients ont reçu une dose de 20 mg ou 30

mg 2 fois/jour en fonction de leur poids après une phase d'instauration du traitement pendant une semaine à l'aide de comprimés dosés à 10 mg, 20 mg ou 30 mg.

Les résultats ont montré la supériorité de l'aprémilast par rapport au placebo à la semaine 16 sur :

- le pourcentage de répondeurs au score sPGA 0 ou 1 (critère de jugement principal) : 33,1 % vs 11,5 %, soit une différence de 21,7 % entre les deux groupes ($p < 0,0001$),
- le pourcentage de répondeurs PASI 75 (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 45,4 % vs 16,1 %, soit une différence de 29,4 % entre les deux groupes ($p < 0,0001$).

Ces résultats sont cohérents avec ceux observés chez l'adulte.

On dispose de données à plus long terme, à la semaine 52, dans l'étude SPROUT, qui suggèrent un maintien de l'effet de l'aprémilast par rapport à celui observé à la semaine 16 sur la réponse PASI 75 (45,4 % vs 60,4 % à la semaine 52) et sPGA 0 ou 1 (33,1 % vs 47,7 % à la semaine 52), sous réserve d'un biais d'attrition avec seulement 221 (90 %) des 245 patients randomisés.

Les patients ayant participé à l'étude de phase III SPROUT ont été inclus dans une étude d'extension (étude SPROUT-LTE, toujours en cours), non comparative, de 216 semaines, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité (objectif secondaire) de l'aprémilast à long terme. Pendant l'étude d'extension, tous les patients ont été traités par aprémilast. Les résultats de l'analyse intermédiaire à la semaine 52 (soit jusqu'à 2 ans après le début de l'étude initiale) suggèrent un maintien des réponses observées à la fin de l'étude initiale.

La qualité de vie chez les patients de l'étude SPROUT a été appréciée, dans des analyses exploratoires, à l'aide de l'échelle CDLQI évaluant spécifiquement la qualité de vie au cours des maladies dermatologiques pédiatriques. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Le profil de tolérance de l'OTEZLA (aprémilast) est cohérent avec celui établi chez l'adulte, principalement caractérisé par des diarrhées, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Cependant, une attention particulière doit être portée sur le risque de survenue d'effets indésirables psychiatriques, notamment de comportements et idées suicidaires, et sur le risque de perte de poids chez les enfants ayant un indice de masse corporelle proche de (ou inférieur à) la limite inférieure lors de l'initiation du traitement.

D'autres risques importants potentiels font l'objet d'une surveillance particulière dans le Plan de Gestion des Risques : vascularite, tumeurs malignes, événements graves de nervosité et d'anxiété, infections graves, y compris les infections opportunistes et transmission d'infections via les vaccins vivants, effets indésirables cardiaques majeurs, tachyarythmie, perte embryonnaire et fœtale prénatale et retard du développement fœtal (réduction de l'ossification et du poids du fœtus) chez les femmes enceintes exposées à l'aprémilast.

Les données de tolérance à long terme sont actuellement limitées à la semaine 52 de l'étude SPROUT-LTE, soit 2 ans après l'inclusion des patients dans l'étude SPROUT. Les résultats finaux de l'étude SPROUT-LTE avec presque 5 ans de recul sont prévus pour février 2027.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire modeste versus placebo sur la morbidité (réponse sPGA et réponse PASI-75). L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Par ailleurs, l'impact supplémentaire versus les traitements systémiques non biologiques n'est pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Comme chez l'adulte, OTEZLA (aprémilast) est un traitement de seconde intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans (pesant au moins 20 kg) en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques ou éventuellement à la photothérapie. Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de son administration par voie orale, OTEZLA pourrait être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

En l'absence de données comparatives versus les biothérapies, la place d'OTEZLA (aprémilast) par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le psoriasis en plaques est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.
- ➔ OTEZLA (aprémilast) 10 mg, 20 mg et 30 mg, comprimé pelliculé, entre dans le cadre d'un traitement symptomatique suspensif.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 2^e intention dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans, en cas d'échec, de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, l'acitretine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de l'altération importante de la qualité de vie et de sa faible prévalence chez l'enfant ;
- du besoin médical partiellement couvert dans cette population, lié à des phénomènes d'échappement thérapeutique et/ou de tolérance des médicaments actuellement disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et la qualité de vie, en l'absence de données comparatives versus les alternatives disponibles,

- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins et de vie du patient,

OTEZLA (aprémilast) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OTEZLA 10 mg, 20 mg et 30 mg (aprémilast), comprimés pelliculés, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités OTEZLA (aprémilast), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans 1 étude clinique de phase III (SPROUT) versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, ayant inclus patients âgés de 6 ans à 17 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère éligibles à un traitement systémique ou à la photothérapie ;
- de la supériorité de l'aprémilast par rapport au placebo, avec une quantité d'effet modeste, sur les réponses sPGA 0/1 (critère de jugement principal ; 33,1 % vs 11,5 % , p < 0,0001) et PASI75 (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 45,4 % vs 16,1 %, p < 0,0001) ;
- des résultats intermédiaires et exploratoires à plus long terme de l'étude d'extension SPROUT-LTE, à la semaine 52 (soit 2 ans après l'inclusion des patients dans l'étude SPROUT), suggérant un maintien des réponses cliniques observées dans l'étude initiale avec l'aprémilast ;
- du profil de tolérance de l'aprémilast similaire à celui établi dans l'indication chez l'adulte principalement marqué par des diarrhées, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements ;

mais prenant en compte :

- l'absence de démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent sur la qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes modérées à sévères de cette maladie ;
- la faible pertinence clinique du critère de jugement PASI 75, désormais remplacé par des critères plus contraignants, tels que les réponses PASI 90 et PASI 100 ;
- l'absence de comparaison directe dans une étude de phase III à l'adalimumab (HUMIRA), autre traitement ayant une AMM dans le psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés ;
- l'absence de comparaison directe au sécukinumab (COSENTYX) dans une étude de phase III compte tenu d'un développement concomitant ;
- les risques importants identifiés d'événements grave de dépression, de comportements ou d'idée suicidaire,

la Commission considère que les spécialités OTEZLA (aprémilast), comprimés pelliculés, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans (pesant au moins 20 kg), éligibles à un traitement systémique.

5.5 Population cible

Les études européennes les plus récentes menées en Angleterre, en Allemagne et en Italie estiment la prévalence du psoriasis chez l'enfant entre 0,22 % et 0,7 % avant l'âge de 18 ans^{17,18,19,20,21}. La prévalence du psoriasis chez l'enfant augmente avec l'âge (0,1 % à l'âge de 1 an et 0,8 % à l'âge de 18 ans)²⁰.

A partir de ces données, il peut être estimé que la prévalence moyenne du psoriasis chez les 6 à 17 ans est de l'ordre de 0,35 %²⁰ soit une population de 35 280 enfants en France (données INSEE 2024, 6-17 ans : 10,08 millions). Le psoriasis en plaques concerne 55 à 70 %^{22,23,24,25} des cas de psoriasis, soit 19 404 à 24 696 enfants de 6 -17 ans atteints de psoriasis en plaques.

Les données épidémiologiques ne permettent pas d'estimer chez l'enfant la prévalence du psoriasis en plaques sévère défini par un échec aux traitements systémiques non biologiques ou de la photothérapie.

Cependant, il peut être admis d'une part, que les formes modérées à sévères sont minoritaires, de l'ordre de 20 %^{26,27} soit 3881 à 4939 enfants de 6 à 17 ans. D'autre part, selon l'avis d'expert, chez l'adolescent, et compte tenu des estimations précédentes chez l'adulte, la population des patients en échec des traitements systémiques non biologiques et de la photothérapie représenterait 50 à 60 % des enfants ayant une forme sévère. Par ailleurs, dans une enquête réalisée chez plus de 40 000 patients atteints de psoriasis (88 % de psoriasis en plaques), dont 1 % de moins de 18 ans²⁵, environ 50 % des patients étaient peu ou pas satisfaits de leur traitement, ce pourcentage pouvant s'élever à près de 80 % de patients non satisfaits de leur traitement chez les patients ayant une forme sévère.

En appliquant une fourchette de 50-80 % de patients non satisfaits de leur traitement à la population des enfants de 6-17 ans, **la population cible d'OTEZLA peut être estimée entre 1940 et 3951 patients.**

La population cible peut être estimée entre 1940 et 3951 patients.

¹⁷ Augustin M, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology 2015;231:35-40.

¹⁸ Cantarutti A, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. Pediatric Dermatology. 2015;32:668-78.

¹⁹ Gelfand JM, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Archives of Dermatology 2005;141:1537-41.

²⁰ Augustin M, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. British Journal of Dermatology 2010;162:633-636.

²¹ Matusiewicz D, et al. Childhood psoriasis—an analysis of German health insurance data. Pediatric Dermatology 2014;31:8-13.

²² Seyhan M. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. Pediatrics International 2006;48:526-30

²³ Kumar B. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. Internat J Dermatol 2004;43:654-58

²⁴ Fan X. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from India. JEADV 2007;21:762-65

²⁵ Boudaya S. Le psoriasis de l'enfant : étude épidémiologique de 196 observations. Nouvel. Dermatol 2004;23:13-6

²⁶ Choi J et al. Quality of life issues in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49:S57-61

²⁷ Krueger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patientmembership survey. Arch Dermatol 2001;137:280-4

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Le conditionnement des spécialités OTEZLA 20 mg, comprimé, et OTEZLA 30 mg, comprimé, en boîte de 56 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, dans la mesure où il ne permet pas le traitement pour un mois complet mais pour 28 jours seulement.

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.