

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apremilast Teva 10 mg comprimés pelliculés  
Apremilast Teva 20 mg comprimés pellicules  
Apremilast Teva 30 mg comprimés pellicules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Apremilast Teva 10 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aprémilast.

Apremilast Teva 20 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aprémilast.

Apremilast Teva 30 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'aprémilast.

Excipient à effet notoire

Apremilast Teva 10 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Apremilast Teva 20 mg comprimé pelliculés  
Chaque comprimé contient 80 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Apremilast Teva 30 mg comprimé pelliculés  
Chaque comprimé contient 120 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Apremilast Teva 10 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé rose clair, de forme ovale, comportant la mention « TV » gravée en creux sur une face et la mention « Y2 » gravée en creux sur l'autre face. Le comprimé mesure environ 9 mm x 5 mm.

Apremilast Teva 20 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé beige, de forme ovale, comportant la mention « TV » gravée en creux sur une face et la mention « Y3 » gravée en creux sur l'autre face. Le comprimé mesure environ 11 mm x 6 mm.

Apremilast Teva 30 mg comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé rose, de forme ovale, comportant la mention « TV » gravée en creux sur une face et la mention « Y4 » gravée en creux sur l'autre face. Le comprimé mesure environ 12 mm x 7 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

### Rhumatisme psoriasique

Apremilast Teva, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur (voir rubrique 5.1).

### Psoriasis

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

### Maladie de Behçet

Apremilast Teva est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) éligibles à un traitement systémique.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Apremilast Teva doit être instauré par des spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Behçet.

### Posologie

La dose recommandée d'apremilast est de 30 mg prise par voie orale deux fois par jour. Un schéma de titration initiale doit être appliqué comme indiqué dans le tableau 1.

**Tableau 1. Schéma de titration posologique**

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



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

Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement pour le RP et le PSO, et au cours des 12 premières semaines de traitement pour la MB. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après cette période, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

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

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'apremilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault). Pour le schéma de titration initiale dans ce groupe, il est recommandé de titrer la dose d'apremilast en utilisant uniquement le schéma posologique du matin présenté dans le tableau 1 et d'omettre les doses du soir (voir rubrique 5.2).

##### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

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

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'apremilast chez les enfants . Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Apremilast Teva est administré par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Diarrhée, nausées et vomissements

Des cas sévères de diarrhée, de nausées et de vomissements associés à l'utilisation d'aprémilast ont été rapportés après la commercialisation du médicament. La plupart des événements sont survenus dans les premières semaines de traitement. Dans certains cas, les patients ont été hospitalisés. Les patients âgés de 65 ans ou plus peuvent présenter un risque accru de complications. Si le patient développe une diarrhée, des nausées ou des vomissements sévères, l'arrêt du traitement par aprémilast peut s'avérer nécessaire.

#### Affections psychiatriques

L'aprémilast est associé à un risque accru d'affections psychiatriques telles que l'insomnie et la dépression. Des cas d'idées et de comportements suicidaires, y compris de suicides, ont été observés chez des patients présentant, ou non des antécédents de dépression (voir rubrique 4.8). Les risques et bénéfices quant à l'instauration ou la poursuite du traitement par aprémilast doivent faire l'objet d'une évaluation attentive 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 provoquer 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. En cas de nouveaux symptômes psychiatriques, ou d'aggravation des symptômes existants, ou si des idées suicidaires ou une tentative de suicide sont identifiées chez le patient, il est recommandé d'arrêter le traitement par aprémilast.

#### Insuffisance rénale sévère

La dose d'Apremilast Teva doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Patients présentant une insuffisance pondérale

Le poids doit être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients présentant une insuffisance pondérale lors de l'instauration du traitement. En cas de perte de poids inexpliquée et cliniquement significative, ces patients doivent être examinés par un praticien et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

#### Apremilast Teva contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Apremilast Teva contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La co-administration de rifampicine, un inducteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), a entraîné la diminution de l'exposition systémique à l'aprémilast, susceptible d'entraîner une perte d'efficacité de l'aprémilast. Par conséquent, l'association d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple, rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) et d'aprémilast n'est pas recommandée. La co-administration d'aprémilast et de doses répétées de rifampicine a entraîné une diminution d'environ 72 % et 43 % respectivement de l'aire sous la courbe [concentration versus temps] (ASC) et de la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ). L'exposition à l'aprémilast est diminuée en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine), ce qui peut entraîner une réponse clinique inférieure.

Dans les études cliniques, l'aprémilast a été administré en association avec un traitement topique (incluant corticoïdes, shampooing au goudron et préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu) et une photothérapie UVB.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le kétoconazole et l'aprémilast. L'aprémilast peut être co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 tel que le kétoconazole.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'aprémilast et le méthotrexate chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. L'aprémilast peut être co-administré avec le méthotrexate.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'aprémilast et les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. L'aprémilast peut être co-administré avec des contraceptifs oraux.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en capacité de procréer

Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement. Les femmes en capacité de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement.

##### Grossesse

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de l'aprémilast chez la femme enceinte.

L'aprémilast est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les effets de l'aprémilast sur la gestation ont été des pertes embryo-fœtales chez la souris et le singe, et une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification chez la souris à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'être humain. Ces effets n'ont pas été observés chez l'animal à une exposition représentant 1,3 fois l'exposition clinique (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

L'aprémilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si l'aprémilast ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Par conséquent, l'aprémilast ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

## Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez la souris, aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité à des niveaux d'exposition représentant 3 fois l'exposition clinique chez les mâles et équivalant à l'exposition clinique chez les femelles. Pour les données précliniques concernant la fertilité voir, rubrique 5.3.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

L'aprémilast n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'aprémilast RP et e PSO sont des affections gastro-intestinales (GI), incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent les infections des voies aériennes supérieures (8,4 %), les céphalées (7,9 %) et les céphalées de tension (7,2 %), et sont dans la majorité des cas de sévérité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'aprémilast la MB sont la diarrhée (41,3 %), les nausées (19,2 %), les céphalées (14,4 %), l'infection des voies aériennes supérieures (11,5 %), les douleurs abdominales hautes (8,7 %), les vomissements (8,7 %) et les dorsalgies (7,7 %) et sont pour la plupart de sévérité légère à modérée.

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

Des cas peu fréquents de réactions d'hypersensibilité ont été observés (voir rubrique 4.3).

#### Tableau listant les effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par aprémilast sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données issues du programme de développement clinique de l'aprémilast et des données acquises depuis la commercialisation. Les fréquences des effets indésirables sont celles rapportées dans les bras aprémilast dans les quatre études de phase III menées dans le RP (n = 1 945) ou dans les deux études de phase III menées dans le PSO (n = 1 184), et dans l'étude de phase III menée dans la MB (n = 207) le tableau présente la fréquence la plus élevée observée dans chaque regroupement de données.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau . Résumé des effets indésirables rapportés lors du traitement du rhumatisme psoriasique (RP), du psoriasis (PSOR) et de la maladie de Behçet (MB)**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures <sup>a</sup>

	Fréquent	Bronchite Rhinopharyngite*	
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué*	
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie Dépression	
	Peu fréquent	Idées et comportements suicidaires	
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées <sup>*,a</sup>	
	Fréquent	Migraine* Céphalées de tension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée* Nausées*	
		Fréquent	Vomissements* Dyspepsie Selles fréquentes Douleurs abdominales hautes* Reflux gastro-œsophagien
	Peu fréquent		Hémorragie gastro-intestinale
	Peu fréquent		Rash Urticaire
			Fréquence indéterminée
	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Dorsalgies*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue	
Investigations	Peu fréquent	Poids diminué	

\* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave

<sup>a</sup> Fréquence rapportée comme étant fréquente dans le RP et le PSOR

### Description de certains effets indésirables

#### Affections psychiatriques

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 rapportés après la commercialisation. Les patients et soignants doivent être avertis qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires (voir rubrique 4.4).

#### 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 atteints de RP et de PSO traités par aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients recevant l'aprémilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été observée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par aprémilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids. La perte de poids moyenne observée chez les patients atteints de MB traités par aprémilast pendant 52 semaines était de 0,52 kg. Au total, 11,8 % des patients recevant

l'aprémilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, de même, une perte de poids de plus de 10 % a été observée chez 3,8 % des patients. La perte de poids n'a entraîné de conséquence clinique manifeste chez aucun de ces patients. Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison de l'effet indésirable de perte de poids.

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

#### Populations particulières

##### Patients âgés

D'après les données acquises depuis la commercialisation, les patients âgés de  $\geq 65$  ans pourraient présenter un risque accru de complications de type diarrhée, nausées et vomissements sévères (voir rubrique 4.4).

##### Patients présentant une insuffisance hépatique

La sécurité de l'aprémilast n'a pas été évaluée chez les patients atteints de RP, de PSO ou de la MB présentant une insuffisance hépatique.

##### Patients présentant une insuffisance rénale

Dans les études cliniques menées dans le RP, le PSO ou la MB, le profil de sécurité observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère était comparable à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale. La sécurité de l'aprémilast n'a pas été évaluée dans les études cliniques menées chez les patients atteints de RP, de PSO ou de la MB présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

L'aprémilast a été étudié chez des sujets sains ayant reçu une dose quotidienne totale maximale de 100 mg (administrée à raison de 50 mg deux fois par jour) pendant 4,5 jours sans signe de toxicités dose-limitantes. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la survenue de signes et symptômes d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien est conseillé.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA32.

## Mécanisme d'action

L'aprémilast est un inhibiteur oral de la phosphodiesterase-4 (PDE4) de petite taille, qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiesterase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPC, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF- $\alpha$ , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

## Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, l'aprémilast a modulé significativement, mais n'a pas inhibé totalement, la libération d'IL-1 $\alpha$ , d'IL-6, d'IL-8, de MCP-1, de MIP-1 $\beta$ , de MMP-3 et de TNF- $\alpha$  dans le plasma. Après 40 semaines de traitement par aprémilast, une diminution des taux plasmatiques d'IL-17 et d'IL-23 et une augmentation de l'IL-10 ont été observées. Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de psoriasis, l'aprémilast a diminué l'acanthose des lésions cutanées, l'infiltration de cellules inflammatoires et l'expression de gènes pro-inflammatoires, dont ceux codant pour la synthèse de l'oxyde nitrique inducible (iNOS), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de la maladie de Behçet traités par aprémilast, une association positive significative a été constatée entre la modification du TNF-alpha plasmatique et l'efficacité clinique mesurée par le nombre d'ulcères buccaux.

L'aprémilast administré à des doses allant jusqu'à 50 mg deux fois par jour n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT chez des sujets sains.

## Efficacité et sécurité clinique

### Rhumatisme psoriasique

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées au cours de 3 études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) menées selon la même méthodologie chez des patients adultes atteints de RP actif ( $\geq 3$  articulations gonflées et  $\geq 3$  articulations douloureuses) malgré un traitement de fond antérieur par une petite molécule ou un agent biologique (DMARD). Au total, 1 493 patients ont été randomisés et ont reçu soit un placebo, soit l'aprémilast 20 mg, soit l'aprémilast 30 mg par voie orale deux fois par jour.

Les patients inclus dans ces études avaient un diagnostic de RP depuis au moins 6 mois. Une lésion cutanée de psoriasis répondant aux critères (d'au moins 2 cm de diamètre) était également requise dans l'étude PALACE 3. L'aprémilast était administré en monothérapie (34,8 %) ou en association avec des traitements de fond par petites molécules à doses stables (65,2 %). Les patients ont reçu l'aprémilast en association avec un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate (MTX,  $\leq 25$  mg/semaine, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ,  $\leq 2$  g/jour, 9,0 %) et léflunomide (LEF ;  $\leq 20$  mg/jour, 7,4 %). L'administration concomitante de traitements de fond biologiques, dont les anti-TNF, n'était pas autorisée. Des patients présentant chaque sous-type de RP, dont une polyarthrite symétrique (62,0 %), une oligoarthrite asymétrique (26,9 %), une arthrite interphalangienne distale (IPD) (6,2 %), une arthrite mutilante (2,7 %) et une spondylite prédominante (2,1 %) ont été inclus dans les trois études. Des patients présentant une enthésopathie préexistante (63 %) ou une dactylite préexistante (42 %) ont été inclus. Au total, 76,4 % des patients avaient reçu préalablement uniquement un traitement de fond par petites molécules et 22,4 % par des agents biologiques, dont 7,8 % qui étaient en échec d'un traitement de fond antérieur par un agent biologique. L'ancienneté médiane du RP était de 5 ans.

Conformément au plan de l'étude, les patients qui ne présentaient pas une amélioration d'au moins 20 % en termes de nombres d'articulations douloureuses et gonflées à la Semaine 16 étaient considérés comme non-répondeurs. Les patients du groupe placebo qui étaient considérés comme non-répondeurs ont été re-randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir en aveugle l'aprémilast 20 mg deux fois par jour ou 30 mg deux fois par jour. A la Semaine 24, tous les patients qui étaient toujours sous placebo ont permuté pour recevoir l'aprémilast 20 mg ou 30 mg deux fois par jour. Après 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre l'aprémilast 20 mg ou 30 mg en ouvert dans le cadre de l'extension à long terme des études PALACE 1, PALACE 2, et PALACE 3, pour une durée de traitement totale de 5 ans maximum (260 semaines).

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR (*American College of Rheumatology*) 20 à la Semaine 16.

Par rapport au placebo, le traitement par aprémilast a induit des améliorations significatives des signes et symptômes du RP, évalués selon les critères de réponse ACR 20 à la Semaine 16. Les pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 (réponses dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et les données combinées des trois études) à la Semaine 16 pour l'aprémilast 30 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau. Les réponses ACR 20/50/70 se sont maintenues à la Semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, les taux de réponses ACR 20/50/70 se sont maintenus jusqu'à la Semaine 52 dans les études PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 et combinées (figure 1).

**Tableau . Pourcentages de patients présentant des réponses ACR à la Semaine 16 dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées**

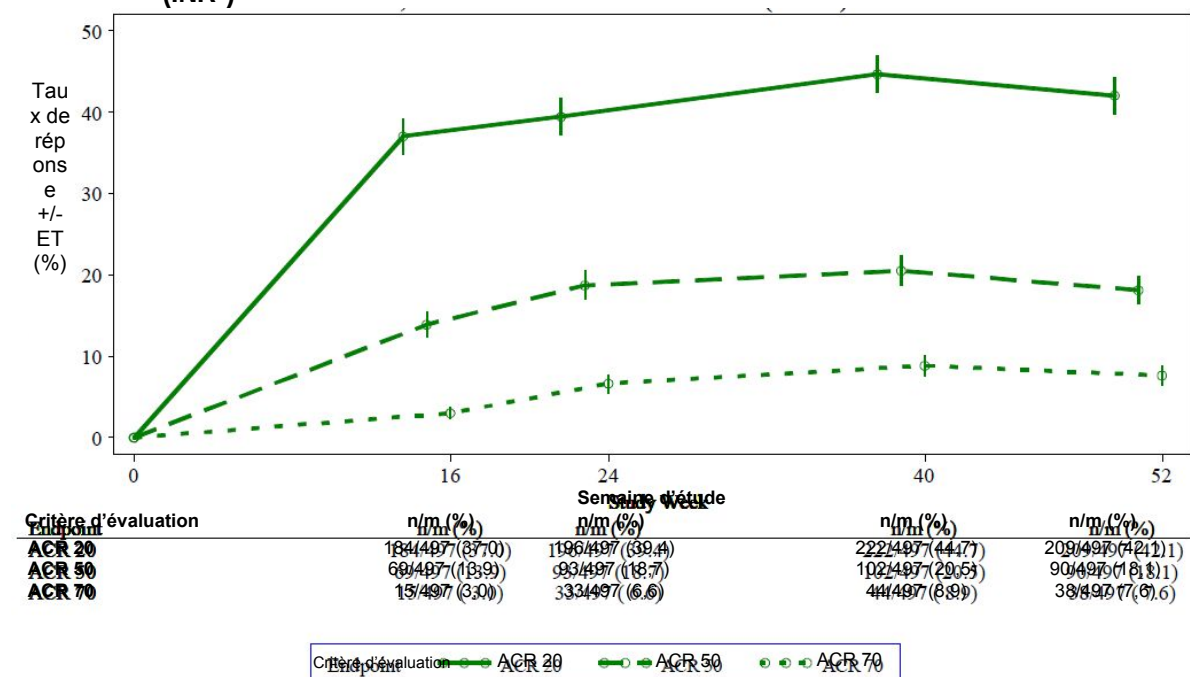
N <sup>a</sup>	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ETUDES COMBINEES	
	Placebo +/- DMARD N = 168	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 497
<b>ACR 20<sup>a</sup></b>								
<b>Semaine 16</b>	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
<b>ACR 50</b>								
<b>Semaine 16</b>	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
<b>ACR 70</b>								
<b>Semaine 16</b>	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

\*  $p \leq 0,01$  pour l'aprémilast *versus* placebo.

\*\*  $p \leq 0,001$  pour l'aprémilast *versus* placebo.

<sup>a</sup> N : nombre de patients randomisés et traités.

**Figure 1** Pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 jusqu'à la Semaine 52 dans l'analyse combinée des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 (INR\*)



\* INR : imputation des non-répondeurs. Les sujets sortis prématurément de l'étude avant le temps d'évaluation et ceux qui n'avaient pas de données suffisantes pour une détermination définitive du statut de réponse au temps d'évaluation sont comptabilisés comme non-répondeurs.

Chez les 497 patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) recevaient toujours ce traitement à la Semaine 52. Chez ces patients, les taux de réponses ACR 20/50/70 à la Semaine 52 ont été de 57 %, 25 % et 11 %, respectivement. Parmi les 497 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) patients ont intégré les études d'extension à long terme et, parmi ces derniers, 221 patients (59 %) étaient toujours sous traitement à la Semaine 260. Les réponses ACR se sont maintenues tout au long des études d'extension à long terme en ouvert pendant une durée maximale de 5 ans.

Les réponses observées dans le groupe traité par apnémilast ont été similaires chez les patients recevant ou non des traitements de fond concomitants, dont le MTX. Le taux de réponse ACR 20 à la Semaine 16 a été plus élevé chez les patients traités par apnémilast qui avaient reçu antérieurement des traitements de fond ou des biothérapies que les patients sous placebo.

Des réponses ACR similaires ont été observées chez les patients atteints de différents sous-types de RP, dont l'arthrite IPD. Le nombre de patients présentant les sous-types d'arthrite mutilante et de spondylite prédominante était trop faible pour permettre une évaluation significative.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, les améliorations du score de l'échelle d'activité de la maladie DAS28 calculé à l'aide de la valeur de la protéine C réactive (DAS28-CRP) et du pourcentage de patients obtenant une réponse selon les critères d'évaluation de la réponse dans le rhumatisme psoriasique (PsARC) modifiés ont été plus élevées dans le groupe apnémilast que dans le groupe placebo à la Semaine 16 (valeur de  $p$  nominale  $< 0,0004$ , valeur de  $p \leq 0,0017$  respectivement). Ces améliorations se sont maintenues à la Semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par apnémilast attribué par randomisation au début de l'étude, le score DAS28-CRP et la réponse PsARC se sont maintenus jusqu'à la Semaine 52.

Aux Semaines 16 et 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (par exemple, nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylites et enthésites) et des manifestations cutanées du psoriasis ont été observées chez les patients traités par aprémilast. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, ces améliorations se sont maintenues jusqu'à la Semaine 52.

Les réponses cliniques se sont maintenues pour ces mêmes paramètres d'activité périphérique et de manifestations cutanées du psoriasis dans les études d'extension en ouvert pendant une période de traitement d'une durée maximale de 5 ans.

### Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Par rapport au placebo, des améliorations statistiquement significatives de la fonction physique, évaluées par la variation du score de l'indice d'activité fonctionnelle HAQ par rapport à l'inclusion, ont été observées à la Semaine 16 chez les patients traités par aprémilast dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées. L'amélioration des scores HAQ s'est maintenue à la Semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, la variation du score de l'indice d'activité fonctionnelle HAQ à la Semaine 52 par rapport à l'inclusion a été de -0,333 dans le groupe aprémilast 30 mg deux fois par jour dans une analyse combinée de la phase en ouvert des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé, mesurées par les variations par rapport à l'inclusion du score du domaine Fonction physique (FP) du questionnaire de santé en 36 items version 2 (*Short Form Health Survey — SF-36v2*) et du score du questionnaire d'Evaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques-Fatigue (*Chronic Illness Therapy — Fatigue [FACIT-fatigue]*) ont été observées aux Semaines 16 et 24 chez les patients traités par aprémilast par rapport à ceux recevant un placebo. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par aprémilast, attribué par randomisation initiale au début de l'étude, l'amélioration de la fonction physique et du score FACIT-fatigue s'est maintenue jusqu'à la Semaine 52.

L'amélioration de la fonction physique, telle qu'évaluée par le score HAQ-DI, le domaine SF36v2PF et le score FACIT-fatigue, s'est maintenue dans les études d'extension en ouvert pendant une période de traitement d'une durée maximale de 5 ans.

### Psoriasis

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées au cours de deux études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) menées chez un total de 1 257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec  $\geq 10$  % de surface corporelle (SC) atteinte, qui avaient un score d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI — *Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 12$ , un score d'évaluation globale par le médecin (sPGA — *static Physician Global Assessment*)  $\geq 3$  (psoriasis modéré ou sévère) et qui étaient candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique.

Ces études ont été menées selon la même méthodologie jusqu'à la Semaine 32. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou un placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée contre placebo) puis, pendant les Semaines 16 à 32, tous les patients ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (phase d'entretien). Pendant la phase randomisée de sevrage du traitement (Semaines 32 à 52), les patients randomisés initialement au traitement par aprémilast ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) (étude

ESTEEM 1) ou d'au moins 50 % (PASI 50) (étude ESTEEM 2) ont été re-randomisés à la Semaine 32 pour recevoir un placebo ou l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo et ayant perdu la réponse PASI 75 (ESTEEM 1) ou qui avaient perdu l'amélioration de 50 % du score PASI à la Semaine 32 par rapport à l'inclusion (ESTEEM 2) ont été retraités par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui n'avaient pas obtenu la réponse PASI spécifiée à la Semaine 32 ou qui avaient été randomisés initialement pour recevoir un placebo ont poursuivi le traitement par aprémilast jusqu'à la Semaine 52. L'utilisation de dermocorticoïdes d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aîne, de shampooing au goudron et/ou de préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu était autorisée pendant toutes les études. De plus, à la Semaine 32, les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 dans l'étude ESTEEM 1 ou de réponse PASI 50 dans l'étude ESTEEM 2 pouvaient utiliser des traitements topiques du psoriasis et/ou recevoir une photothérapie en plus du traitement par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour.

Après 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre l'aprémilast 30 mg en ouvert dans le cadre de l'extension à long terme des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, pour une durée de traitement totale de 5 ans maximum (260 semaines).

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la Semaine 16. Le principal critère d'évaluation secondaire était le pourcentage de patients ayant obtenu un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la Semaine 16.

Le score PASI initial moyen était de 19,07 (médiane 16,80) et les pourcentages de patients ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) à l'inclusion étaient respectivement de 70,0 % et 29,8 %, avec une SC atteinte moyenne de 25,19 % (médiane : 21,0 %) à l'inclusion. Environ 30 % des patients avaient reçu antérieurement une photothérapie et 54 % un traitement systémique conventionnel et/ou une biothérapie pour le traitement du psoriasis (en incluant les échecs de traitement), 37 % des patients ayant reçu antérieurement un traitement systémique conventionnel et 30 % une biothérapie. Environ un tiers des patients n'avaient pas reçu préalablement de photothérapie, de traitement systémique conventionnel ou de biothérapie. Dix-huit pour cent des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique.

Les pourcentages de patients obtenant des réponses PASI 50, PASI 75 et PASI 90 et un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sont présentés dans le tableau ci-dessous. Par rapport au placebo, le traitement par aprémilast a entraîné une amélioration significative du psoriasis en plaques modéré à sévère, démontrée par le pourcentage de patients présentant une réponse PASI 75 à la Semaine 16. L'amélioration clinique mesurée par le score sPGA et les réponses PASI 50 et PASI 90 a également été observée à la Semaine 16. De plus, l'aprémilast a apporté un bénéfice thérapeutique sur les nombreuses manifestations du psoriasis dont le prurit, l'atteinte unguéale, l'atteinte du cuir chevelu et les mesures de la qualité de vie.

**Tableau . Réponse clinique à la Semaine 16 dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (population FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)**

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg deux fois par jour*	Placebo	APR 30 mg deux fois par jour*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup>75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>Score sPGA<sup>d</sup> blanchi ou presque blanchi, n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Variation en pourcentage de la SC atteinte<sup>e</sup> (%) moyenne ± ET</b>	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	- 48,4 ± 40,78

Variation du score EVA <sup>f</sup> de prurit (mm), moyenne $\pm$ ET	- 7,3 $\pm$ 27,08	- 31,5 $\pm$ 32,43	- 12,2 $\pm$ 30,94	- 33,5 $\pm$ 35,46
Variation du score DLQI <sup>g</sup> , moyenne $\pm$ ET	- 2,1 $\pm$ 5,69	- 6,6 $\pm$ 6,66	- 2,8 $\pm$ 7,22	- 6,7 $\pm$ 6,95
Variation du score SF-36 MCS <sup>h</sup> , moyenne $\pm$ ET	- 1,02 $\pm$ 9,161	2,39 $\pm$ 9,504	0,00 $\pm$ 10,498	2,58 $\pm$ 10,129

\*  $p < 0,0001$  pour l'aprémilast versus placebo, à l'exception de la réponse PASI 90 dans l'étude ESTEEM 2 et de la variation du score SF-36 MCS pour lesquelles  $p = 0,0042$  et  $p = 0,0078$ , respectivement.

<sup>a</sup> FAS = Full Analysis Set (population d'analyse)

<sup>b</sup> LOCF = Last Observation Carried forward (dernière observation reportée)

<sup>c</sup> PASI = Psoriasis Area and Severity Index (score d'étendue et de sévérité du psoriasis)

<sup>d</sup> sPGA = Static Physician Global Assessment (évaluation globale par le médecin)

<sup>e</sup> SC = surface corporelle

<sup>f</sup> EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = absence de prurit, 100 = prurit très sévère

<sup>g</sup> DLQI = Dermatology Life Quality Index (Questionnaire qualité de vie-dermatologie) ; 0 = pas d'impact sur la qualité de vie, 30 = impact très important sur la qualité de vie

<sup>h</sup> SF-36 MCS = score composite mental du questionnaire de santé en 36 items.

Le bénéfice clinique de l'aprémilast a été démontré dans plusieurs sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques initiales (incluant l'ancienneté du psoriasis et les antécédents de rhumatisme psoriasique). Le bénéfice clinique de l'aprémilast a également été démontré quelles que soient l'utilisation antérieure de traitements du psoriasis et la réponse aux traitements antérieurs. Des taux de réponse similaires ont été observés dans tous les sous-groupes définis en fonction du poids.

Par rapport au placebo, la réponse à l'aprémilast a été rapide, avec des améliorations significativement plus importantes à la Semaine 2 des signes et symptômes du psoriasis, dont l'étendue et la sévérité du psoriasis (PASI), la gêne ou douleur cutanée et le prurit. En général, les réponses PASI ont été obtenues à la Semaine 16 et se sont maintenues jusqu'à la Semaine 32.

Dans les deux études, l'amélioration en pourcentage moyenne du score PASI par rapport à l'inclusion est restée stable pendant la phase randomisée de sevrage du traitement chez les patients re-randomisés pour recevoir le traitement par apnémilast à la Semaine 32 (tableau).

**Tableau . Persistance de l'effet chez les patients randomisés au traitement par APR 30 mg deux fois par jour à la Semaine 0 et re-randomisés pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour de la Semaine 32 à la Semaine 52**

	Temps d'évaluation	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la Semaine 32	Patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la Semaine 32
Variation en pourcentage du score PASI par rapport à l'inclusion, moyenne (%) $\pm$ ET <sup>a</sup>	Semaine 16	-77,7 $\pm$ 20,30	-69,7 $\pm$ 24,23
	Semaine 32	-88 $\pm$ 8,30	-76,7 $\pm$ 13,42
	Semaine 52	-80,5 $\pm$ 12,60	-74,4 $\pm$ 18,91
Variation du score DLQI par rapport à l'inclusion, moyenne $\pm$ ET <sup>a</sup>	Semaine 16	-8,3 $\pm$ 6,26	-7,8 $\pm$ 6,41
	Semaine 32	-8,9 $\pm$ 6,68	-7,7 $\pm$ 5,92
	Semaine 52	-7,8 $\pm$ 5,75	-7,5 $\pm$ 6,27
Pourcentage de patients ayant un score ScPGA (échelle d'évaluation)	Semaine 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Semaine 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Semaine 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<b>globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu) de 0 ou 1, n/N (%)<sup>b</sup></b>			
--	--	--	--

<sup>a</sup> Inclut les patients re-randomisés à la Semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour ayant une valeur à l'inclusion et une valeur après l'inclusion lors de la semaine d'étude évaluée.

<sup>b</sup> N est basé sur les patients présentant un psoriasis du cuir chevelu modéré ou plus sévère ayant été re-randomisés à la Semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour. Les patients ayant des données manquantes étaient comptabilisés comme non-répondeurs.

Dans l'étude ESTEEM 1, environ 61 % des patients re-randomisés pour recevoir le traitement par aprémilast à la Semaine 32 présentaient une réponse PASI 75 à la Semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 75 qui avaient été re-randomisés à la Semaine 32 pour recevoir un placebo pendant une phase randomisée de sevrage du traitement, 11,7 % présentaient une réponse PASI 75 à la Semaine 52. Le délai médian de perte de la réponse PASI 75 chez les patients re-randomisés dans le groupe placebo était de 5,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 2, environ 80,3 % des patients re-randomisés pour recevoir le traitement par aprémilast à la Semaine 32 présentaient une réponse PASI 50 à la Semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 50 qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo à la Semaine 32, 24,2 % présentaient une réponse PASI 50 à la Semaine 52. Le délai médian de perte de l'amélioration de 50 % du score PASI à la Semaine 32 était de 12,4 semaines.

Après le sevrage randomisé du traitement à la Semaine 32, environ 70 % des patients de l'étude ESTEEM 1 et 65,6 % des patients de l'étude ESTEEM 2 ont obtenu à nouveau des réponses PASI 75 (ESTEEM 1) ou PASI 50 (ESTEEM 2) après la réinstauration du traitement par aprémilast. Du fait du plan des études, la durée du retraitement était variable, à savoir de 2,6 à 22,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 1, les patients randomisés initialement pour recevoir le traitement par aprémilast qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 à la Semaine 32 pouvaient utiliser des traitements topiques concomitants et/ou recevoir une photothérapie UVB de la Semaine 32 à 52. Chez ces patients, 12 % ont présenté une réponse PASI 75 à la Semaine 52 avec l'aprémilast plus un traitement topique et/ou une photothérapie.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations (diminutions) significatives de l'atteinte unguéale, mesurées par la variation en pourcentage de l'indice de sévérité de l'atteinte psoriasique de l'ongle (NAPSI — *Nail Psoriasis Severity Index*) par rapport à l'inclusion, ont été observées à la Semaine 16 chez les patients traités par aprémilast par rapport aux patients sous placebo ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0052$  respectivement). Des améliorations supplémentaires de l'atteinte unguéale ont été observées à la Semaine 32 chez les patients recevant un traitement continu par aprémilast.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives du psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée ( $\geq 3$ ), mesurées par le pourcentage de patients obtenant un score de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sur l'échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu (ScPGA) à la Semaine 16, ont été observées chez les patients traités par aprémilast par rapport aux patients sous placebo ( $p < 0,0001$  pour les deux études). En général, les améliorations se sont maintenues chez les patients re-randomisés pour recevoir l'aprémilast de la Semaine 32 à la Semaine 52 (tableau ).

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives de la qualité de vie mesurées par le questionnaire qualité de vie-dermatologie (DLQI) et le score composite mental du questionnaire de santé en 36 items (SF-36v2-MCS) ont été observées chez les patients traités par aprémilast par rapport aux patients sous placebo (tableau ). Les améliorations du score DLQI se sont maintenues jusqu'à





### Maladie de Behçet

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées au cours d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée et contrôlée contre placebo (RELIEF) chez des patients adultes atteints de la maladie de Behçet (MB) active associée à des ulcères buccaux. Les patients avaient déjà été traités avec au moins un médicament non biologique pour la MB pour les ulcères buccaux et étaient éligibles à un traitement systémique. Un traitement concomitant pour la MB n'était pas autorisé. La population étudiée répondait aux critères du Groupe d'étude international (*International Study Group, ISG*) pour la MB, avec des antécédents de lésions cutanées (98,6 %), d'ulcères génitaux (90,3 %), de manifestations musculosquelettiques (72,5 %), de manifestations oculaires (17,4 %), de manifestations du système nerveux central (9,7 %), de manifestations GI (9,2 %), d'épididymite (2,4 %) et d'atteinte vasculaire (1,4 %). Les patients atteints de MB sévère, définis comme ayant une atteinte active des principaux organes (par exemple, méningo-encéphalite ou anévrisme des artères pulmonaires) n'ont pas été inclus.

Au total, 207 patients atteints de la MB ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour recevoir soit l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (n = 104), soit un placebo (n = 103) pendant 12 semaines (phase contrôlée contre placebo) et, de la Semaine 12 à la Semaine 64, tous les patients ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (phase de traitement actif). L'âge des patients variait de 19 à 72 ans, avec un âge moyen de 40 ans. La durée moyenne de la MB était de 6,84 ans. Tous les patients présentaient des antécédents d'ulcères buccaux récurrents avec au moins 2 ulcères buccaux lors de la sélection et de la randomisation : le nombre moyen d'ulcères buccaux à l'inclusion était respectivement de 4,2 et de 3,9 dans les groupes aprémilast et placebo.

Le critère d'évaluation principal était l'aire sous la courbe (ASC) pour le nombre d'ulcères buccaux de l'inclusion à la Semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient d'autres mesures des ulcères buccaux : échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur des ulcères buccaux, proportion de patients n'ayant pas d'ulcères buccaux (réponse complète), temps jusqu'au début de la résolution des

ulcères buccaux et proportion de patients ayant atteint la résolution des ulcères buccaux à la Semaine 6 et n'ayant pas d'ulcères buccaux à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires pendant la phase de traitement de 12 semaines contrôlée contre placebo. Les autres critères d'évaluation comprenaient le score d'activité du syndrome de Behçet (BSAS), le formulaire d'activité actuelle de la MB (BDCAF), y compris le score de l'indice d'activité actuelle de la MB (BDCAI), la perception de l'activité de la maladie par le patient, la perception globale du clinicien de l'activité de la maladie et le questionnaire sur la qualité de vie de la MB (QdV MB).

#### Mesure des ulcères buccaux

L'aprémilast 30 mg deux fois par jour a entraîné une amélioration significative des ulcères buccaux, comme le démontre l'ASC pour le nombre d'ulcères buccaux de l'inclusion à la Semaine 12 ( $p < 0,0001$ ), par rapport au placebo.

Des améliorations significatives dans d'autres mesures des ulcères buccaux ont été démontrées à la Semaine 12.

**Tableau . Réponse clinique des ulcères buccaux à la Semaine 12 dans l'étude RELIEF (population ITT)**

Critère d'évaluation <sup>a</sup>	Placebo N = 103	Aprémilast 30 mg 2x/j N = 104
ASC <sup>b</sup> pour le nombre d'ulcères buccaux de l'inclusion à la Semaine 12 (IM)	Moyenne des MC 222,14	Moyenne des MC 129,54
Variation par rapport à l'inclusion de la douleur des ulcères buccaux telle que mesurée par l'EVA <sup>c</sup> à la Semaine 12 (MMRM)	Moyenne des MC -18,7	Moyenne des MC -42,7
Proportion de sujets ayant atteint la résolution des ulcères buccaux (absence d'ulcère buccal) à la Semaine 6, et toujours sans ulcère buccal à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires au cours de la phase de traitement de 12 semaines contrôlée contre placebo	4,9 %	29,8 %
Temps médian (en semaines) avant la résolution des ulcères buccaux pendant la phase de traitement contrôlée contre placebo	8,1 semaines	2,1 semaines
Proportion de sujets présentant une réponse complète des ulcères buccaux à la Semaine 12 (INR)	22,3 %	52,9 %
Proportion de sujets présentant une réponse partielle des ulcères buccaux <sup>d</sup> à la Semaine 12 (INR)	47,6 %	76,0 %

ITT = intention de traiter ; MC = moindres carrés ; IM = imputation multiple ; MMRM = modèle à effets mixtes pour mesures répétées (*mixed-effects model for repeated measures*) ; INR = imputation des non-répondeurs ; 2x/j = deux fois par jour.

<sup>a</sup> Valeur de  $p < 0,0001$  pour tous les aprémilast versus placebo.

<sup>b</sup> ASC = aire sous la courbe.

<sup>c</sup> EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = aucune douleur, 100 = la pire douleur possible.

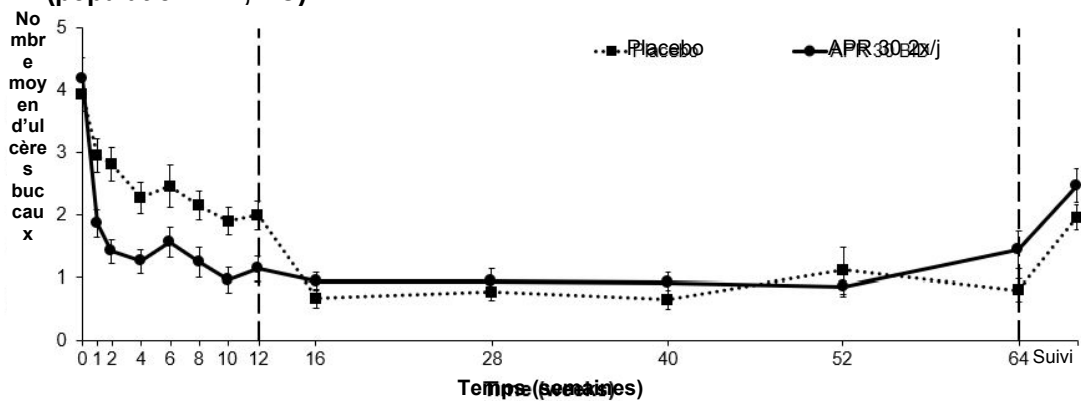
<sup>d</sup> réponse partielle des ulcères buccaux = nombre d'ulcères buccaux réduits de  $\geq 50$  % après l'inclusion (analyse exploratoire) ; valeur de  $p$  nominale  $< 0,0001$ .

Parmi les 104 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 75 patients (environ 72 %) ont poursuivi ce traitement à la Semaine 64. Une réduction significative du nombre moyen d'ulcères buccaux et de la douleur liée aux ulcères buccaux a été observée dans le groupe de traitement par aprémilast 30 mg deux fois par jour par rapport au groupe placebo à chaque visite, dès la Semaine 1, jusqu'à la Semaine 12 pour le nombre d'ulcères buccaux ( $p \leq 0,0015$ ) et pour la douleur

liée aux ulcères buccaux ( $p \leq 0,0035$ ). Chez les patients ayant été traités de façon continue avec l'aprémilast et qui sont restés dans l'étude, les améliorations des ulcères buccaux et la réduction de la douleur des ulcères buccaux se sont maintenues jusqu'à la Semaine 64 (figures et ).

Parmi les patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour qui sont restés dans l'étude, les proportions de patients ayant obtenu une réponse complète et une réponse partielle des ulcères buccaux se sont maintenues jusqu'à la Semaine 64 (53,3 % et 76,0 %, respectivement).

**Figure . Nombre moyen d'ulcères buccaux par temps d'évaluation jusqu'à la Semaine 64 (population ITT ; DO)**



Semaines	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Suivi
Placebo, n (moyenne)	100 (3.9)	98 (2.9)	97 (2.8)	93 (2.8)	91 (2.8)	88 (2.2)	83 (1.9)	82 (2.0)	80 (0.7)	78 (0.8)	73 (0.7)	70 (1.1)	67 (0.8)	82 (2.0)
APR 30 2x/j, n (moyenne)	104 (2.2)	101 (1.8)	101 (1.5)	101 (1.8)	98 (1.8)	94 (1.2)	94 (1.0)	97 (1.1)	95 (0.9)	92 (0.9)	85 (0.9)	79 (0.9)	75 (1.4)	85 (2.5)

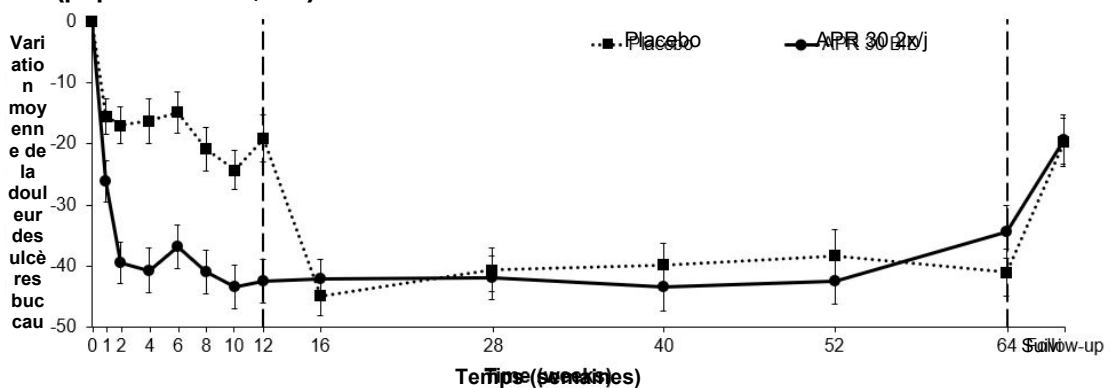
ITT = en intention de traiter ; DO = données observées.

APR 30 2x/j = aprémilast 30 mg deux fois par jour.

Remarque : placebo ou APR 30 2x/j indique le groupe de traitement dans lequel les patients ont été randomisés. Les patients du groupe placebo sont passés à l'APR 30 2x/j à la Semaine 12.

Le temps d'évaluation du suivi a eu lieu 4 semaines après que les patients avaient terminé la Semaine 64 ou 4 semaines après que les patients avaient arrêté le traitement avant la Semaine 64.

**Figure . Variation moyenne de la douleur des ulcères buccaux par rapport à l'inclusion sur une échelle visuelle analogique, par temps d'évaluation jusqu'à la Semaine 64 (population ITT ; DO)**



Semaines	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Suivi
Placebo, n (moyenne)	95 (-15.5)	95 (-17.0)	91 (-16.6)	90 (-14.9)	85 (-20.9)	82 (-24.3)	81 (-19.1)	82 (-44.8)	77 (-40.6)	73 (-39.8)	70 (-38.3)	68 (-41.0)	81 (-19.7)
APR 30 2x/j, n (moyenne)	95 (-26.1)	97 (-39.4)	99 (-40.7)	97 (-36.8)	92 (-41.0)	93 (-43.4)	95 (-42.5)	94 (-42.1)	91 (-41.9)	84 (-43.5)	78 (-42.4)	75 (-34.3)	84 (-19.3)

APR 30 2x/j = aprémilast deux fois par jour ; ITT = en intention de traiter ; DO = données observées

Remarque : placebo ou APR 30 2x/j indique le groupe de traitement dans lequel les patients ont été randomisés. Les patients du groupe placebo sont passés à l'APR 30 2x/j à la Semaine 12. Le temps d'évaluation du suivi a eu lieu 4 semaines après que les patients avaient terminé la Semaine 64 ou 4 semaines après que les patients avaient arrêté le traitement avant la Semaine 64.

### Améliorations de l'activité globale de la maladie de Behçet

Par rapport au placebo, l'aprémilast 30 mg deux fois par jour a entraîné une réduction significative de l'activité globale de la maladie, comme le démontre la variation moyenne à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion dans le BSAS ( $p < 0,0001$ ) et le BDCAF (BDCAI, perception de l'activité de la maladie par le patient et perception globale du clinicien de l'activité de la maladie ; valeurs de  $p \leq 0,0335$  pour les trois composantes).

Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour et qui sont restés dans l'étude, les améliorations (variation moyenne par rapport à l'inclusion) du BSAS et du BDCAF se sont maintenues à la Semaine 64.

### Améliorations de la qualité de vie

L'aprémilast 30 mg deux fois par jour, par rapport au placebo, a entraîné une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie (QdV) à la Semaine 12, comme le démontre le questionnaire sur la QdV de la MB ( $p = 0,0003$ ).

Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour qui sont restés dans l'étude, l'amélioration de la QdV de la MB s'est maintenue à la Semaine 64.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'aprémilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 % ; la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte en un temps ( $t_{max}$ ) médian d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'aprémilast est linéaire, avec une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique dans l'intervalle posologique de 10 mg à 100 mg par jour. L'accumulation est minime lorsque l'aprémilast est administré une fois par jour ; elle est d'environ 53 % chez les sujets sains et de 68 % chez les patients atteints de psoriasis en cas d'administration deux fois par jour. La co-administration avec des aliments ne modifie pas la biodisponibilité et l'aprémilast peut donc être administré au cours ou en dehors des repas.

### Distribution

La liaison de l'aprémilast aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 68 %. Le volume de distribution (Vd) apparent moyen est de 87 litres, ce qui indique une distribution extravasculaire.

### Biotransformation

L'aprémilast est fortement métabolisé par les voies du CYP et par d'autres voies incluant oxydation, hydrolyse et conjugaison, ce qui permet de penser qu'il est peu probable que l'inhibition d'une seule voie

d'élimination provoque une interaction médicamenteuse notable. Le métabolisme oxydatif de l'aprémilast est induit principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2A6. Après administration orale, l'aprémilast est le principal composant en circulation. L'aprémilast est fortement métabolisé, 3 % et 7 % seulement de la molécule mère étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et les fèces, respectivement. Le principal métabolite inactif en circulation est le glucuroconjugué de l'aprémilast O-déméthylé (M12). L'aprémilast étant un substrat du CYP3A4, l'exposition à l'aprémilast est diminuée en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4.

L'aprémilast n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450 *in vitro*. Par conséquent, il est peu probable que l'aprémilast co-administré avec des substrats des isoenzymes CYP modifie l'exposition aux substances actives qui sont métabolisées par ces voies ou leur clairance.

L'aprémilast est un substrat et un faible inhibiteur de la glycoprotéine P ( $CI_{50} > 50 \mu\text{M}$ ) *in vitro*. Cependant, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative due à la P-gp n'est attendue.

*In vitro*, l'aprémilast n'a pas ou a peu d'effet inhibiteur ( $CI_{50} > 10 \mu\text{M}$ ) sur les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, sur le transporteur de cations organiques (OCT)2, sur les protéines de transport des anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 ou sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP — *Breast Cancer Resistance Protein*) et n'est pas un substrat de ces transporteurs. Par conséquent, des interactions cliniquement pertinentes sont peu probables en cas de co-administration de l'aprémilast avec des médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.

### Élimination

La clairance plasmatique de l'aprémilast est en moyenne d'environ 10 L/h chez les volontaires sains, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 heures. Après administration orale d'aprémilast radiomarqué, environ 58 % et 39 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement, 3 % et 7 % environ de la dose radioactive étant retrouvés sous forme d'aprémilast inchangé dans les urines et les fèces, respectivement.

### Patients âgés

L'aprémilast a été étudié chez des sujets sains jeunes et âgés. Chez les sujets âgés (de 65 à 85 ans), l'ASC de l'aprémilast est plus élevée d'environ 13 % et la  $C_{\text{max}}$  d'environ 6 % que chez les sujets jeunes (de 18 à 55 ans). Les données pharmacocinétiques chez les sujets âgés de plus de 75 ans inclus dans les essais cliniques sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

### Insuffisance rénale

La PK de l'aprémilast n'est pas significativement différente chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et chez les sujets sains appariés (N = 8 dans chaque groupe). Les résultats confirment qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée

Après administration d'une dose unique de 30 mg d'aprémilast chez 8 patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'ASC et la  $C_{\text{max}}$  de l'aprémilast ont été augmentées d'environ 89 % et 42 %, respectivement.

### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'aprémilast et de son principal métabolite M12 n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. Aucun potentiel d'immunotoxicité, d'irritation cutanée ou de phototoxicité n'a été mis en évidence.

#### Fertilité et développement embryonnaire précoce

Au cours d'une étude de fertilité chez la souris mâle, l'aprémilast administré par voie orale aux doses de 1, 10, 25 et 50 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité ; la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) sur la fertilité mâle était supérieure à 50 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique).

Au cours d'une étude de fertilité et de toxicité pour le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle aux doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux et une augmentation de la durée d'accouplement ont été observés aux doses  $\geq 20$  mg/kg/jour ; malgré cela, toutes les souris se sont accouplées et les taux de gestation n'ont pas été affectés. La dose sans effet observé (NOEL) sur la fertilité femelle était de 10 mg/kg/jour (1,0 fois l'exposition clinique).

#### Développement embryo-fœtal

Au cours d'une étude de fertilité et de toxicité sur le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle aux doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, des augmentations du poids absolu et/ou relatif du cœur des mères ont été constatées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une augmentation du nombre de résorptions précoces et une diminution du nombre d'os tarsaux ossifiés ont été observées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification de l'os supraoccipital du crâne ont été observés aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Chez la souris, la NOEL en termes de toxicité maternelle et sur le développement était de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique).

Au cours d'une étude de toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal chez le singe, l'administration par voie orale de doses de 20, 50, 200 et 1 000 mg/kg/jour a induit une augmentation dose-proportionnelle des pertes prénatales (avortements) aux doses  $\geq 50$  mg/kg/jour ; aucun effet lié au médicament à l'étude n'a été observé sur les pertes prénatales à la dose de 20 mg/kg/jour (1,4 fois l'exposition clinique).

#### Développement pré- et postnatal

Au cours d'une étude de développement pré- et postnatal, l'aprémilast a été administré par voie orale à des souris gestantes aux doses de 10, 80 et 300 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> jour de gestation (JG) au 20<sup>e</sup> jour d'allaitement. Des réductions du poids et de la prise de poids des mères et la mort d'un animal associée à des difficultés de mise bas ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour. Des signes physiques de toxicité maternelle associée à la mise bas ont également été observés chez deux souris recevant chacune 80 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité péri- et postnatale des petits et une diminution du poids des petits pendant la première semaine d'allaitement ont été observées aux doses  $\geq 80$  mg/kg/jour ( $\geq 4,0$  fois l'exposition clinique). Aucun effet lié à l'aprémilast sur la durée de la gestation, le nombre de souris gestantes à la fin de la période de gestation et le nombre de souris ayant mis bas, et aucun effet sur le développement des petits après le 7<sup>e</sup> jour postnatal n'ont été mis en évidence. Les

effets sur le développement des petits observés pendant la première semaine de la période postnatale étaient probablement liés à la toxicité de l'aprémilast pour les petits (diminution du poids et de la viabilité) et/ou au manque de soins maternels (incidence plus élevée d'absence de lait dans l'estomac des petits). Tous les effets sur le développement ont été observés pendant la première semaine de la période postnatale ; aucun effet lié à l'aprémilast n'a été constaté pendant les autres périodes avant et après le sevrage, y compris sur la maturation sexuelle, le comportement, l'accouplement, la fertilité et les paramètres utérins. Chez la souris, la NOEL en termes de toxicité maternelle et pour la génération F1 a été de 10 mg/kg/jour (soit 1,3 fois l'ASC clinique).

#### Etudes de cancérogenèse

Les études de cancérogenèse chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénicité liée au traitement par aprémilast.

#### Etudes de génotoxicité

L'aprémilast n'est pas génotoxique. L'aprémilast n'a pas induit de mutations dans un test d'Ames ni d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de sang périphérique humain en culture en présence ou absence d'activation métabolique. L'aprémilast n'a pas été clastogène dans le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris aux doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.

#### Autres études

Aucun potentiel d'immunotoxicité, d'irritation cutanée ou de phototoxicité n'a été mis en évidence.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol  
Oxyde de fer rouge (E172)

Les comprimés pelliculés d'Apremilast Teva 20 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune (E172).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Apremilast Teva 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimés pelliculés (kit d'instauration du traitement)

Plaquettes en PVC/PCTFE/PVC – Aluminium

Chaque emballage contient 27 comprimés pelliculés (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) en étui portefeuille.

Apremilast Teva 30 mg comprimés pelliculés (conditionnement d'entretien)

Plaquettes et plaquettes perforées en PVC/PCTFE/PVC – Aluminium

Présentations : 30x1 (plaquette unitaire), 56, 56x1 (plaquette unitaire), 60, 168x1 (plaquette unitaire).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE663161 (kit d'instauration du traitement)  
BE663162 (30 mg - conditionnement d'entretien)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26/08/2024  
Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : /202.