RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apremilast EG 10 mg comprimés pelliculés
Apremilast EG 20 mg comprimés pelliculés
Apremilast EG 30 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 42 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).

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

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 85 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).

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

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 127 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Apremilast EG 10 mg comprimés pelliculés
Rose, ovale, biconvexe(une longueur de 8 mm et une largeur de 4 mm).

Apremilast EG 20 mg comprimés pelliculés
Brun, ovale, biconvexe(une longueur de 10 mm et une largeur de 5 mm).

Apremilast EG 30 mg comprimés pelliculés
Beige, ovale, biconvexe(une longueur de 13 mm et une largeur de 6 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rhumatisme psoriasique
Apremilast EG, seul ou en association avec un agent antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARD, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*), 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 antérieur par DMARD (voir rubrique 5.1).

Psoriasis
Apremilast EG est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique (PSO) modéré à sévère

chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à d'autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie à ultraviolets A + psoralène (PUVA-thérapie).

Psoriasis pédiatrique
Apremilast EG est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques (PSO) modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg, qui nécessitent un traitement systémique.

Maladie de Behçet
Apremilast EG est indiqué dans le traitement des ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie
Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet
La dose recommandée d'aprémilast pour les patients adultes est de 30 mg prise par voie orale deux fois par jour. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1. Schéma d'initiation du traitement pour les patients adultes

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		Jour 6 et au-delà	
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

Patients pédiatriques présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère
La dose recommandée d'aprémilast chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dépend du poids corporel. 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 dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Schéma d'initiation du traitement pour les patients pédiatriques

Poids corporel	Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		Jour 6 et au-delà	
	Matin	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
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

* Il n'existe pas d'emballage posologique pour l'aprémilast EG qui permette de titrer et de maintenir le traitement chez les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg. Il n'est donc pas possible de traiter les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg avec Apremilast EG ; d'autres produits à base d'aprémilast offrant ces conditionnements posologiques doivent être utilisés à la place.

Toutes les indications (psoriasis chez l'adulte et l'enfant, rhumatisme psoriasique, maladie de Behçet)
Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial.

La dose recommandée d'aprémilast deux fois par jour doit être prise à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir), sans conditions de prise alimentaire.

Si un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est

presque l'heure de prendre la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et la prochaine dose doit être prise au moment habituel.

Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement pour le rhumatisme psoriasique (RP) et le psoriasis, et dans les 12 premières semaines de traitement pour la maladie de Behçet (MB). En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après cet intervalle, l'intérêt de la poursuite du traitement doit être réévalué. La réponse du patient au traitement doit être évaluée à intervalles réguliers.

Populations particulières

Patients âgés
Aucune adaptation de la dose n'est requise pour cette population de patients (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet
Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La dose d'aprémilast doit être réduite à 30 mg une fois par jour chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute, estimée par l'équation de Cockcroft-Gault). Pour l'augmentation posologique initiale dans ce groupe, il est recommandé de titrer l'aprémilast en utilisant uniquement le schéma du matin mentionné dans le tableau 1 et d'omettre les doses de l'après-midi (voir rubrique 5.2).

Patients pédiatriques présentant un psoriasis modéré à sévère
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min estimée par l'équation de Cockroft-Gault), une adaptation de la posologie est recommandée. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg et à 20 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg. Pour le schéma d'initiation du traitement dans ces groupes, il est recommandé de prendre la dose d'aprémilast du matin uniquement, selon le schéma posologique présenté dans le tableau 2 ci-dessus pour la catégorie de poids concernée, et d'omettre les doses du soir.

Patients atteints d'insuffisance hépatique
Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast n'ont pas été établies chez les enfants présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère âgés de moins de 6 ans ou ayant un poids corporel inférieur à 20 kg, ni dans les autres indications pédiatriques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Apremilast EG est destiné à un usage oral.
Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers afin d'éviter d'endommager le pelliculage, et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

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 de l'aprémilast ont été signalés après la mise sur le marché. La plupart des événements sont survenus au cours des premières semaines de traitement. Dans certains cas, les patients ont été hospitalisés. Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru de complications. Si les patients développent des symptômes sévères de diarrhée, de nausées ou de vomissements, l'arrêt du traitement par aprémilast peut s'avérer nécessaire.

Affections psychiatriques
L'aprémilast est associé à un risque accru de troubles psychiatriques tels que l'insomnie, l'anxiété, une humeur modifiée et la dépression. Des cas d'idées et de comportements suicidaires, y compris des suicides, ont été observés chez des patients ayant ou non des antécédents de dépression (voir rubrique 4.8). Les risques et les bénéfices liés à l'instauration ou à la poursuite d'un traitement par aprémilast doivent être soigneusement évalués si le patient signale des symptômes psychiatriques antérieurs ou existants ou s'il est prévu qu'il suive un traitement concomitant par d'autres médicaments susceptibles de provoquer des événements psychiatriques. Les patients et les aidants doivent être invités à informer le prescripteur de tout changement de comportement ou d'humeur et de toute idée suicidaire. Si les patients souffrent de symptômes psychiatriques nouveaux ou d'une aggravation des symptômes psychiatriques existants, ou si des idées suicidaires ou des tentatives de suicide sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par aprémilast.

Insuffisance rénale sévère
La dose d'Apremilast EG doit être réduite à 30 mg une fois par jour chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een ernstig verminderde nierfunctie, moet de dosis verlaagd worden tot 30 mg eenmaal daags bij pediatrische patiënten met een gewicht van ten minste 50 kg en tot 20 mg eenmaal daags bij pediatrische patiënten met een gewicht van 20 kg tot minder dan 50 kg (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patients présentant une insuffisance pondérale
Le poids doit être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients présentant 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 inexpliquée et cliniquement significative, le patient devra être examiné par un médecin et l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Excipients
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.
Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose recommandée (30 mg deux fois par jour), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), a entraîné une réduction de l'exposition systémique à l'aprémilast, ce qui peut se traduire par une perte de son efficacité. Dès lors, l'association d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) et d'aprémilast n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'aprémilast et de doses répétées de rifampicine a entraîné une diminution d'environ 72 % et 43 %, respectivement, de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) et de la concentration sérique maximale (C_{max}). L'exposition à l'aprémilast est réduite en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. 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 administré en association 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 administré en association 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 administré en association avec des contraceptifs oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter la survenue d'une grossesse pendant le traitement.

Grossesse
Il existe des données limitées sur 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 grossesse comprenaient une perte embryo-fœtale chez la souris et le singe, ainsi qu'une réduction du poids des fœtus et un retard d'ossification chez la souris à des doses supérieures à la dose la plus élevée actuellement recommandée chez l'homme. Aucun effet de ce type n'a été observé chez les animaux 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 chez l'être humain. 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 équivalents à l'exposition clinique chez les femelles. Pour les données précliniques concernant la fertilité, voir la 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 qu'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 chez les adultes atteints de RP et le psoriasis ont été les affections gastro-intestinales (GI), dont des diarrhées (15,7 %) et des nausées (13,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont inclus : infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), céphalées (7,9 %) et céphalées de tension (7,2 %). Ces effets indésirables étaient en majorité de sévérité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'aprémilast chez les adultes atteints de la MB étaient la diarrhée (41,3 %), les nausées (19,2 %), les céphalées (14,4 %), les infections des voies respiratoires supérieures (11,5 %), les douleurs abdominales hautes (8,7 %), les vomissements (8,7 %) et les dorsalgies (7,7 %) ; ces effets étaient généralement de sévérité légère à modérée.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont généralement apparus au cours des 2 premières semaines de traitement et ont disparu dans les 4 semaines.

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées peu fréquemment (voir rubrique 4.3).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Tous les effets indésirables observés chez les patients adultes traités par l'aprémilast sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (CSO) et par fréquence. Au sein de chaque CSO et catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données du programme de développement clinique de l'aprémilast et des données acquises chez les patients adultes depuis la commercialisation. Les fréquences des effets indésirables sont celles rapportées dans les groupes traités par l'aprémilast dans les quatre études de phase III menées dans le rhumatisme psoriasique (n = 1 945) ou dans les deux études de phase III menées dans le psoriasis (n = 1 184), ainsi que dans l'étude de phase III menée dans la MB (n = 207). Le tableau 3 présente la fréquence la plus élevée observée dans chaque groupe de données.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, <1/1 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Résumé des effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique (RP), le psoriasis et la maladie de Behçet (MB)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures[a].
	Fréquent	Bronchite, rhinopharyngite*.
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit*.
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnies, dépression.
	Peu fréquent	Idées et comportements suicidaires, Anxiété, Humeur modifiée.
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées*, [a].
	Fréquent	Migraine*, céphalée de tension*.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée*, nausées*.
	Fréquent	Vomissements*, dyspepsie, selles fréquentes, douleur abdominale haute*, reflux gastro-œsophagien.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash cutané, urticaire.
	Fréquence indéterminée	Angio-œdème.
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Dorsalgie*.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue.
Investigations	Peu fréquent	Perte de poids.

* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme étant grave.
[a] Fréquence rapportée comme « fréquente » dans le RP et le psoriasis.

Description de certains effets indésirables

Affections psychiatriques
Dans les études cliniques et après la mise sur le marché, des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés, tandis que des cas de suicide avéré ont été signalés après la mise sur le marché. Les patients et les aidants doivent être informés de la nécessité de signaler au prescripteur toute idée suicidaire (voir rubrique 4.4).

Perte de poids corporel
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 RP et de psoriasis traités par l'aprémilast pendant une période allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'aprémilast ont présenté une perte de poids variant entre 5 et 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 d'effets cliniques manifestes chez aucun de ces patients. Le traitement par l'aprémilast a été arrêté chez 0,1 % des patients au total en raison de l'effet indésirable de perte de poids. La perte de poids moyenne observée chez les patients adultes atteints de la MB traités par l'aprémilast pendant une période allant jusqu'à 52 semaines a été de 0,52 kg. Au total, 11,8 % des patients traités par l'aprémilast ont présenté une perte de poids variant entre 5 et 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 3,8 % des patients. La perte de poids n'a eu d'effets cliniques manifestes chez aucun de ces patients. Aucun des patients n'a arrêté le traitement par l'aprémilast 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 l'expérience post-commercialisation, les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru de complications de diarrhée, de nausées et de vomissements sévères (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique
Le profil de sécurité de l'aprémilast n'a pas été évalué chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet avec une insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Dans les études cliniques menées dans le rhumatisme psoriasique, le psoriasis et la maladie de Behçet, le profil de sécurité a été comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et chez ceux ayant une fonction rénale normale. Le profil de sécurité de l'aprémilast n'a pas été évalué chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet ayant une

insuffisance rénale modérée ou sévère dans les études cliniques.

Patients pédiatriques
La sécurité de l'aprémilast a été évaluée lors d'un essai clinique de 52 semaines mené chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère (étude SPROUT). Le profil de sécurité de l'aprémilast observé pendant cette étude était cohérent avec le profil de sécurité établi précédemment chez des patients adultes présentant un psoriasis en plaques modéré à 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:
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

L'aprémilast a été étudié chez des volontaires sains ayant reçu une dose quotidienne totale maximale de 100 mg (50 mg deux fois par jour), administrée 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 recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action
L'aprémilast est une petite molécule prise par voie orale, inhibiteur de la phosphodiestérase 4 (PDE4), qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiestérase 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-α, 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- 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 sans inhiber totalement, la libération d'IL-1α, d'IL-6, d'IL-8, de MCP-1, de MIP-1β, de MMP-3 et de TNF-α dans le plasma. Après 40 semaines de traitement par l'aprémilast, il a été observé une diminution des taux plasmatiques d'IL-17 et d'IL-23 ainsi qu'une augmentation de l'IL-10. 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 synthase de l'oxyde nitrique inductible (iNOS), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8. Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de la maladie de Behçet et traités par l'aprémilast, une association positive significative a été observée entre la variation 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 volontaires sains.

Efficacité et sécurité cliniques

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

Les patients inclus dans ces études avaient reçu un diagnostic de RP depuis au moins 6 mois. Une lésion cutanée de psoriasis répondant aux critères (d'au moins 2 cm de diamètre) constituait également une condition requise pour l'étude PALACE 3. L'aprémilast était administré en monothérapie (34,8 %) ou en association avec des doses stables de DMARD à petites molécules (65,2 %). Les patients ont reçu l'aprémilast en association avec un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate (MTX, ≤ 25 mg/semaine, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/jour, 9,0 %) et léflunomide (LEF ; ≤ 20 mg/jour, 7,4 %). L'administration concomitante de DMARD 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 par DMARD à petites molécules et 22,4 % avaient reçu des DMARD biologiques, dont 7,8 % qui étaient en échec d'un traitement antérieur par un DMARD biologique. La durée médiane de la présence du RP était de 5 ans.

Conformément à la méthodologie de l'étude, les patients qui ne présentaient pas une amélioration d'au moins 20 % des nombres d'articulations douloureuses et gonflées à la semaine 16 ont été considérés comme non-répondeurs. Les patients du groupe placebo considérés comme non-répondeurs ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir l'aprémilast en aveugle à raison de 20 mg deux fois par jour ou de 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 pouvaient continuer à prendre de 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 totale de traitement de maximum 5 ans (260 semaines).

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

Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a induit des améliorations significatives des signes et symptômes du RP, évaluées 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) à la semaine 16 et les données combinées de ces trois études pour l'aprémilast 30 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 4. Les réponses ACR 20/50/70 étaient 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 combinées PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 (figure 1).

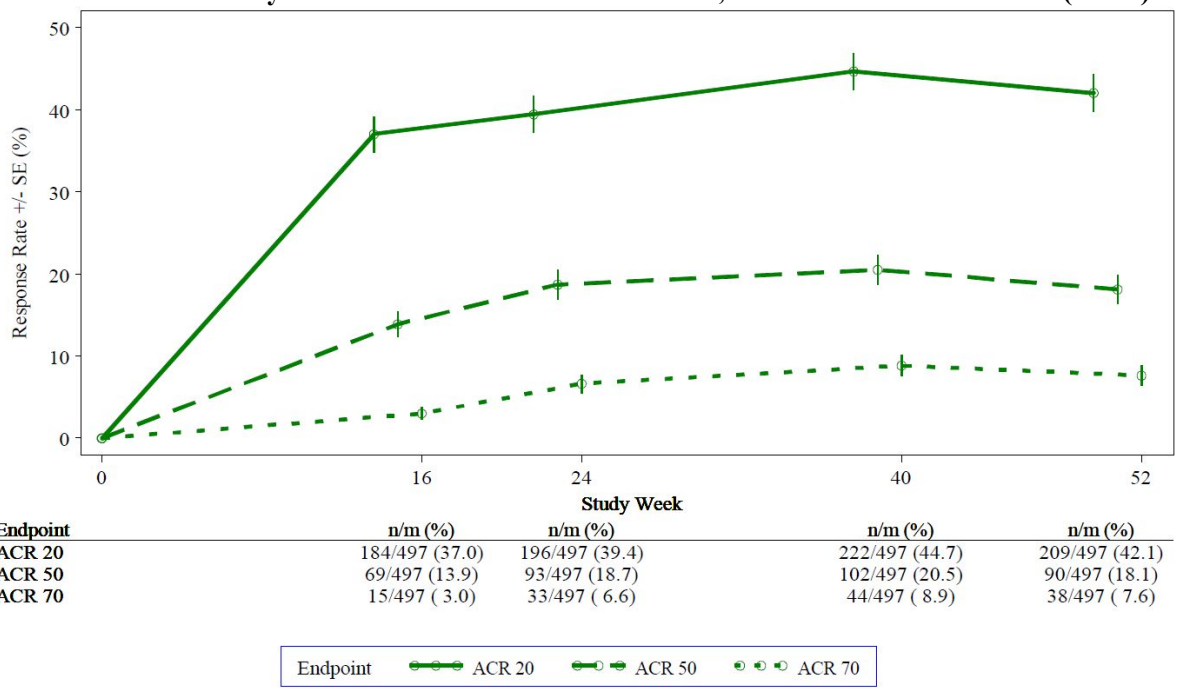
Tableau 4. Pourcentages de patients présentant des réponses ACR dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées à la semaine 16

	PALACE 1		**PALACE 2**		**PALACE 3**		**ETUDES COMBINEES**	
N [a]	**Placebo**	**Aprémilast**	**Placebo**	**Aprémilast**	**Placebo**	**Aprémilast**	**Placebo**	**Aprémilast**

	+/- DMARD N = 168	30 mg 2x/j +/- DMARD N = 168	+/- DMARD N = 159	30 mg 2x/j +/- DMARD N = 162	+/- DMARD N = 169	30 mg 2x/j +/- DMARD N = 167	+/- DMARD N = 496	30 mg 2x/j +/- DMARD N = 497
ACR 20[a]								
Semaine 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1%*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Semaine 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Semaine 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

* $p \leq 0,01$ pour l'aprémilast vs placebo
** $p \leq 0,001$ pour l'aprémilast vs placebo
[a] 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*)



Endpoint	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37.0)	196/497 (39.4)	222/497 (44.7)	209/497 (42.1)
ACR 50	69/497 (13.9)	93/497 (18.7)	102/497 (20.5)	90/497 (18.1)
ACR 70	15/497 (3.0)	33/497 (6.6)	44/497 (8.9)	38/497 (7.6)

*NRI: None responder imputation. Subjects who discontinued early prior to the time point and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the time point are counted as non-responders.

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 respectivement de 57 %, 25 % et 11 %. 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 ; parmi ces derniers, 221 patients (59 %) recevaient toujours ce 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 aprémilast ont été comparables chez les patients recevant ou non des DMARD concomitants, dont le MTX. Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 16 a été plus élevé chez les patients traités par l'aprémilast qui avaient reçu antérieurement des DMARD ou des agents biologiques que les patients recevant le placebo

Des réponses ACR similaires ont été observées chez les patients atteints de différents sous-types de RP, dont l'arthrite interphalangienne distale (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 à la fois du score de l'échelle d'activité de la maladie DAS28, calculé en utilisant la valeur de la protéine C réactive (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 aprémilast que dans le groupe placebo à la semaine 16 (valeur p nominale ≤ 0,0004, valeur p ≤ 0,0017 respectivement). Ces améliorations étaient maintenues à la semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, le score DAS28 (CRP) et la réponse PsARC ont été maintenus jusqu'à la semaine 52.

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

Les réponses cliniques se sont maintenues pour ces mêmes paramètres (activité périphérique et manifestations cutanées du psoriasis) dans les études d'extension à long terme 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 d'invalidité (DI, *Disability Index*) au questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*) (HAQ-DI), par rapport au score initial, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées. L'amélioration des scores HAQ-DI était maintenue à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, la variation du score HAQ-DI à la semaine 52 par rapport au score initial 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 ont été observées aux semaines 16 et 24, mesurées par les variations par rapport aux valeurs initiales du score au questionnaire de santé de 36 items, version 2 (*Short Form Health Survey*, Sf-36v2), domaine Fonction physique (FP, *Physical Functioning*), et du score au questionnaire évaluant l'impact de la fatigue sur la capacité fonctionnelle des patients recevant un traitement pour des maladies chroniques (*Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-fatigue) chez les patients traités par l'aprémilast par rapport à ceux recevant le placebo. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast, attribué par randomisation initiale au début de l'étude, l'amélioration de la fonction physique et du score FACIT-fatigue a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

L'amélioration de la fonction physique, telle qu'évaluée par l'échelle HAQ-DI et le domaine SF36v2PF, tout comme les scores de l'échelle FACIT-fatigue, se sont maintenus dans les études d'extension à long terme en ouvert pendant une période de traitement d'une durée maximale de 5 ans.

Psoriasis chez l'adulte

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2), menées chez un total de 1 257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec ≥ 10 % de surface corporelle (SC) atteinte. Ces patients avaient un score d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12, un score d'évaluation globale par le médecin (sPGA, *static Physician Global Assessment*) ≥ 3 (psoriasis modéré ou sévère) et 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 2:1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée par placebo) ; ensuite, 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 d'arrêt du traitement (semaines 32 à 52), les patients initialement randomisés pour recevoir le 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 le placebo ou l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo et avaient perdu la réponse PASI 75 (ESTEEM 1) ou avaient perdu l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 par rapport au score initial (ESTEEM 2) ont été retraités par 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 le placebo ont poursuivi le traitement par aprémilast jusqu'à la semaine 52.

L'utilisation de corticoïdes topiques d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aine, 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 ont été autorisés à utiliser des traitements topiques du psoriasis et/ou une photothérapie en plus du traitement par 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 au maximum (260 semaines).

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 à la semaine 16. Le principal critère secondaire était le pourcentage de patients obtenant un score sPGA de 0 (absence de lésions) ou 1 (absence quasi complète de lésions) 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) lors de l'inclusion s'élevaient respectivement à 70,0 % et 29,8 %, avec une atteinte moyenne de la surface corporelle de 25,19 % (médiane 21,0 %) à l'inclusion. Environ 30 % de l'ensemble des patients avaient reçu une photothérapie antérieure 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 ni de biothérapie. Au total, 18 % 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 (absence de lésions) ou 1 (absence quasi complète de lésions) sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous. Par rapport au placebo, le traitement par aprémilast a induit une amélioration significative du psoriasis en plaques modéré à sévère, comme en atteste le pourcentage de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 16. L'amélioration clinique, telle que mesurée par le score sPGA et les réponses PASI 50 et PASI 90 , a également été démontrée à la semaine 16. En outre, l'aprémilast a démontré un bénéfice thérapeutique pour diverses manifestations du psoriasis dont le prurit, l'atteinte unguéale, l'atteinte du cuir chevelu et les mesures de la qualité de vie.

Tableau 5. Réponse clinique à la semaine 16 dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (population FAS[a], LOCF[b])

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	APR 30 mg 2x/j*	Placebo	APR 30 mg 2x/j*

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	**APR 30 mg 2x/j***	**Placebo**	**APR 30 mg 2x/j***
N	282	562	137	274
PASI[c] 75, n (%)	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
sPGA[d] – absence de lésions ou absence quasi complète de lésions, n (%)	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
PASI 50, n (%)	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
PASI 90, n (%)	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
Variation en pourcentage de la SC atteinte[e] (%) moyenne ± ET	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Variation du score EVA[f] de prurit (mm), moyenne ± ET	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Variation du score DLQI[g], moyenne ± ET	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Variation du score SF-36 MCS [h], moyenne ± ET	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

***** p < 0,0001 pour l'aprémilast vs placebo, sauf pour le PASI 90 et la variation du score SF-36 MCS dans ESTEEM 2, où p = 0,0042 et p = 0,0078, respectivement

[a] FAS = *Full analysis Set* (analyse sur l'ensemble des données disponibles)

[b] LOCF = *Last Observation Carried Forward* (dernière observation reportée)

[c] PASI = *Psoriasis Area and Severity Index* (score d'étendue et de sévérité du psoriasis)

[d] sPGA = *Static Physician Global Assessment* (évaluation globale par le médecin)

[e] SC = surface corporelle

[f] EVA = Echelle visuelle analogique ; 0 = absence de prurit, 100 = prurit très sévère

[g] DLQI = *Dermatology Life Quality Index* (Questionnaire qualité de vie-dermatologie) ; 0 = aucun impact sur la qualité de vie, 30 = impact très important sur la qualité de vie

[h] SF-36 MCS = *Medical Outcome Study Short Form 36-Item* (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 des patients (incluant l'ancienneté du psoriasis et les antécédents de rhumatisme psoriasique). Le bénéfice clinique de l'aprémilast a également été démontré indépendamment de l'utilisation antérieure de traitements du psoriasis et de la réponse aux traitements antérieurs. Des taux de réponse comparables 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 maintenues jusqu'à la semaine 32.

Dans les deux études, l'amélioration moyenne (en pourcentage) du score PASI, par rapport au score initial, est restée stable pendant la phase randomisée d'arrêt du traitement chez les patients re-randomisés pour recevoir le traitement par aprémilast à la semaine 32 (tableau 6).

Tableau 6. Persistance de l'effet chez les patients randomisés pour recevoir APR 30 mg 2x/j à la semaine 0 et re-randomisés pour recevoir APR 30 mg 2x/j de la semaine 32 à la semaine 52

		ESTEEM 1	ESTEEM 2
	Echéance d'évaluation	**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 au score initial, moyenne (%) ± ET[a]	Semaine 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Semaine 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42

	Echéance 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**
	Semaine 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91
Variation du score DLQI par rapport au score initial, moyenne ± ET[a]	Semaine 16	-8,3 ± 6,26	-7,8 ± 6,41
	Semaine 32	-8,9 ± 6,68	-7,7 ± 5,92
	Semaine 52	-7,8 ± 5,75	-7,5 ± 6,27
Pourcentage de patients ayant un score ScPGA (échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu) de 0 ou 1, n/N (%)[b]	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)

[a] Inclut les patients re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir APR 30 mg 2x/j, ayant une valeur initiale et une valeur après l'inclusion lors de la semaine d'étude évaluée.

[b] N est basé sur les patients présentant à l'inclusion un psoriasis du cuir chevelu modéré ou plus sévère qui ont été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir APR 30 mg 2x/j. Les patients ayant des données manquantes ont été 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 le placebo pendant une phase randomisée d'arrêt du traitement, 11,7 % présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Chez les patients re-randomisés dans le groupe placebo, le délai médian de perte de la réponse PASI 75 a été 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 à la semaine 32 pour recevoir le placebo, 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 a été de 12,4 semaines.

Après l'arrêt 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. En raison de la méthodologie des études, la durée du retraitement était variable, oscillant entre 2,6 et 22,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 1, les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast et qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 à la semaine 32 ont été autorisés à utiliser des traitements topiques concomitants et/ou à recevoir une photothérapie UVB des semaines 32 à 52. Parmi ces patients, 12 % ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 52 avec l'aprémilast associé à un traitement topique et/ou une photothérapie.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations (diminutions) significatives du psoriasis unguéal, mesuré par la variation en pourcentage de l'indice de sévérité du psoriasis unguéal (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) par rapport à la valeur initiale, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,0001$ et $p = 0,0052$ respectivement). Des améliorations supplémentaires du psoriasis unguéal 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 (≥ 3), mesurées par le pourcentage de patients obtenant un score de 0 absence de lésions) ou 1 (absence quasi complète de lésions) sur l'échelle ScPGA à la semaine 16, ont été observées chez les patients traités par aprémilast par rapport aux patients recevant le 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 6).

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives de la qualité de vie, mesurée par le questionnaire qualité de vie-dermatologie (DLQI) et le score SF-36v2-MCS, ont été observées chez les patients traités par aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 5). Les améliorations du score DLQI se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 chez les patients re-randomisés pour recevoir le traitement par aprémilast à la semaine 32 (tableau 6). En outre, dans l'étude ESTEEM 1, par rapport aux patients recevant le placebo, les patients traités par aprémilast ont obtenu une amélioration significative sur l'échelle WLQ-25 (*Work Limitations Questionnaire*, évaluation des limitations des capacités au travail).

Parmi les 832 patients initialement randomisés pour recevoir aprémilast 30 mg deux fois par jour, 443 (53 %) patients ont intégré les études d'extension en ouvert des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 ; parmi ces derniers, 115 patients (26 %) étaient toujours sous traitement à la semaine 260. Chez les patients qui ont continué à prendre l'aprémilast dans l'extension en ouvert des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, les améliorations se sont généralement maintenues en termes de score PASI, de SC affectée, de prurit, de mesures relatives aux ongles et à la qualité de vie, pendant une durée maximale de 5 ans.

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et de psoriasis, la sécurité à long terme d'aprémilast 30 mg deux fois par jour a été évaluée pendant une durée de traitement totale de 5 ans au maximum. L'expérience acquise à long terme dans le cadre d'études d'extension en ouvert menées avec l'aprémilast était globalement comparable à celle obtenue dans le cadre des études d'une durée de 52 semaines.

Psoriasis pédiatrique
Une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo (SPROUT) a été menée chez 245 sujets pédiatriques âgés de 6 à 17 ans (compris) présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitaient une photothérapie ou à un traitement systémique. Les sujets recrutés avaient un score sPGA de ≥ 3 (maladie modérée ou sévère), une SC atteinte de ≥ 10 % et un score PASI de ≥ 12, avec un psoriasis qui n'était pas suffisamment contrôlé par un traitement topique ou n'était pas adapté à un tel traitement.

Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit l'aprémilast (n = 163) soit le placebo (n = 82) pendant 16 semaines. Les sujets pesant de 20 kg à < 50 kg à l'inclusion ont reçu l'aprémilast 20 mg deux fois par jour ou le placebo deux fois par jour, et les sujets pesant ≥ 50 kg à l'inclusion ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo deux fois par jour. À la semaine 16, le groupe placebo a permuté pour recevoir l'aprémilast (à une dose dépendant du poids à l'inclusion) et le groupe aprémilast a continué à recevoir le médicament (selon la posologie initialement attribuée) jusqu'à la semaine 52. Les sujets étaient autorisés à utiliser des dermocorticoïdes d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aine, ainsi que des crèmes hydratantes non médicamenteuses pour les lésions corporelles uniquement.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant atteint une réponse sPGA (définie comme un score de « blanchi » [0] ou « presque blanchi » [1] avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion) à la semaine 16. Le critère secondaire clé était la proportion de sujets ayant atteint une réponse PASI 75 (réduction d'au moins 75 % du score PASI par rapport à l'inclusion) à la semaine 16. Les autres critères d'évaluation à la semaine 16 étaient les proportions de sujets ayant atteint une réponse PASI 50 (réduction d'au moins 50 % du score PASI par rapport à l'inclusion), une réponse PASI 90 (réduction d'au moins 90 % du score PASI par rapport à l'inclusion), et une réponse selon le Questionnaire qualité de vie-dermatologie chez l'enfant (CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index) (score total au CDLQI de 0 ou 1), la variation en pourcentage de la SC atteinte par rapport à l'inclusion, la variation du score PASI par rapport à l'inclusion, ainsi que la variation du score total CDLQI par rapport à l'inclusion.

L'âge des sujets inclus allait de 6 à 17 ans, avec un âge médian de 13 ans ; 41,2 % des sujets étaient âgés de 6 à 11 ans et 58,8 % des sujets étaient âgés de 12 à 17 ans. La SC atteinte moyenne à l'inclusion était de 31,5 % (médiane 26,0 %), le score PASI moyen à l'inclusion était de 19,8 (médiane 17,2), et les proportions de sujets ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) à l'inclusion étaient

respectivement de 75,5 % et 24,5 %. Parmi les sujets inclus, 82,9 % 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.

Les résultats d'efficacité à la semaine 16 sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité à la semaine 16 chez les sujets pédiatriques présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère (population en ITT)

	SPROUT	
Critére d'évaluation [a]	**Placebo**	**Aprémilast**
Nombre de sujets randomisés	**N = 82**	**N = 163**
Réponse sPGA[b]	11.5 %	33.1 %
Réponse PASI-75[b]	16.1 %	45.4 %
Réponse PASI-50[b]	32.1 %	70.5 %
Réponse PASI-90[b]	4.9 %	25.2 %
Variation moyenne de la SC atteinte par rapport à l'inclusion [c]	-21.82 ± 5.104	-56.59 ± 3.558
Variation du score CDLQI par rapport à l'inclusion [c, d]	-3.2 ± 0.45	-5.1 ± 0.31
Nombre de sujets ayant un score CDLQI ≥ 2 à l'inclusion	**N = 76**	**N = 148**
Réponse CDLQI[b]	31.3 %	35.4 %

SC = surface corporelle ; CDLQI = Questionnaire qualité de vie-dermatologie chez l'enfant (Children's Dermatology Life Quality Index) ; ITT = intention de traiter ; PASI = Score d'étendue et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index ; sPGA) = Évaluation globale par le médecin (Static Physician Global Assessment) ;

[a] Aprémilast 20 ou 30 mg deux fois par jour vs placebo à la semaine 16 ; valeur p < 0,0001 pour la réponse sPGA et PASI 75, valeur p nominale < 0,01 pour tous les autres critères hormis la réponse CDLQI (valeur p nominale 0,5616)

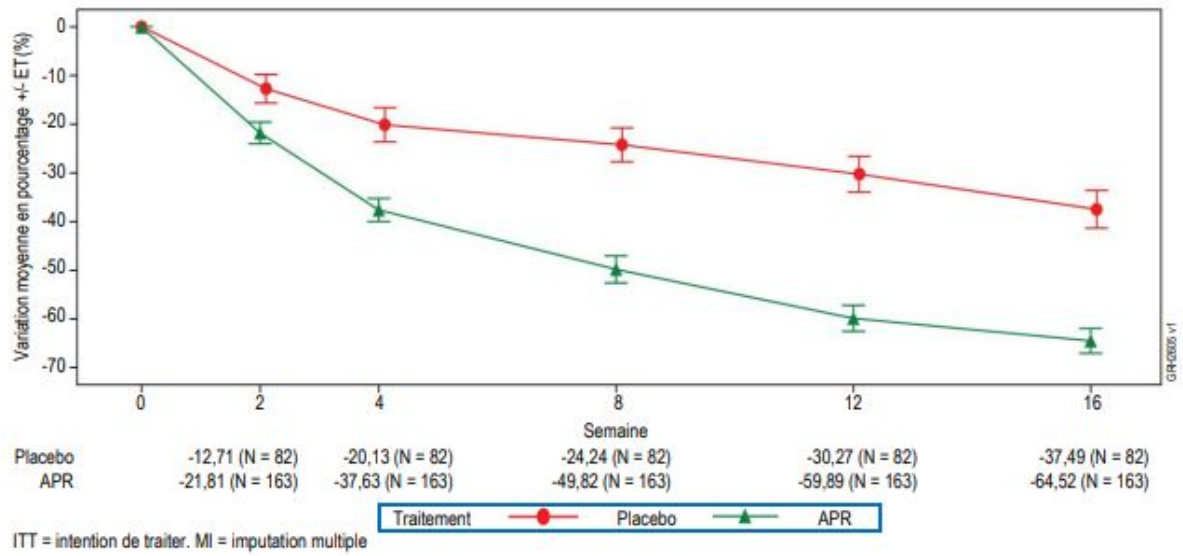
[b] Proportion de sujets ayant atteint la réponse

[c] Moyenne des moindres carrés +/- erreur type

[d] 0 = meilleur score, 30 = pire score

La variation en pourcentage du score PASI total par rapport à l'inclusion chez les sujets traités par l'aprémilast et le placebo pendant la phase contrôlée vs placebo est présentée à la figure 2.

Figure 2. Variation en pourcentage du score PASI total à la semaine 16 par rapport à l'inclusion (population en ITT ; IM)



Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast, la réponse sPGA, la réponse PASI 75 et les autres critères atteints à la semaine 16 se sont maintenus jusqu'à la semaine 52.

Maladie de Behçet
La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée et contrôlée par placebo (étude RELIEF) chez des patients adultes atteints de la maladie de Behçet (MB) active avec des ulcères buccaux. Les patients avaient déjà été traités par au moins un médicament non biologique contre la maladie de Behçet pour les ulcères buccaux et étaient candidats à un traitement systémique. Un traitement concomitant de la maladie de Behçet n'était pas autorisé. La population étudiée répondait aux critères du Groupe d'étude international (GIE) pour la MB, avec des antécédents de lésions cutanées (98,6 %), d'ulcères génitaux (90,3 %), de manifestations musculosquelettiques (72,5 %), oculaires (17,4 %), du système nerveux central (9,7 %) ou gastro-intestinales (9,2 %), d'épididymite (2,4 %) et d'atteinte vasculaire (1,4 %). Les patients atteints de MB sévère, définis comme ceux présentant une atteinte active d'un organe majeur (p. ex. méningo-encéphalite ou anévrisme de l'artère pulmonaire) ont été exclus.

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

Le critère d'évaluation principal était l'aire sous la courbe (ASC) pour le nombre d'ulcères buccaux entre l'inclusion et la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient d'autres mesures des ulcères buccaux : l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur liée aux ulcères buccaux, le pourcentage de patients ne présentant plus d'ulcères buccaux (réponse complète), le délai d'apparition de la résolution des ulcères buccaux et le pourcentage de patients présentant une résolution des ulcères buccaux à la semaine 6 et ne présentant plus d'ulcères buccaux à chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires au cours de la phase de traitement de 12 semaines contrôlée par le placebo. Les autres critères d'évaluation comprenaient le score d'activité du syndrome de Behçet (BSAS, *Behçet's Syndrome Activity Score*), le score au formulaire d'activité actuelle de la MB (BDCAF,*BD Current Activity Form*), y compris le score d'activité actuelle de la MB (BDCAI, *BD Current Activity Index*), la perception de l'activité de la maladie par le patient, la perception globale de l'activité de la maladie par le clinicien et le score au questionnaire sur la qualité de vie liée à la MB (BD QoL, *BD Quality of Life Questionnaire*).
Mesure des ulcères buccaux
L'aprémilast 30 mg deux fois par jour a induit une amélioration significative des ulcères buccaux, comme le montre l'ASC pour le nombre d'ulcères buccaux, entre l'inclusion et la semaine 12 ($p < 0,0001$), par rapport au placebo.

Des améliorations significatives dans d'autres mesures des ulcères buccaux ont été mises en évidence à la semaine 12.

Tableau 8. Réponse clinique des ulcères buccaux à la semaine 12 dans l'étude RELIEF (population ITT)

Critère d'évaluation[a]	**Placebo N = 103**	**Aprémilast 30 mg 2x/j N = 104**
ASC [b] 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 au score initial de la douleur des ulcères buccaux mesurée par l'EVA[c] à la semaine 12 (MMRM)	Moyenne des MC -18,7	Moyenne des MC -42,7
Pourcentage de sujets dont les ulcères buccaux ont disparu (absence	4,9 %	29,8 %

Critère d'évaluation[a]	Placebo N = 103	Aprémilast 30 mg 2x/j N = 104
d'ulcères buccaux) à la semaine 6 et qui ne présentent plus d'ulcères buccaux lors de chaque visite pendant au moins 6 semaines supplémentaires au cours de la phase de traitement de 12 semaines contrôlée par placebo.		
Délai médian (semaines) pour la résolution des ulcères buccaux pendant la phase de traitement contrôlée par 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[d] à la semaine 12 (INR)	47,6 %	76,0 %

ITT = *intent to treat* (intention de traiter) ; MC = moindres carrés ; IM = imputation multiple ; MMRM = *mixed-effects model for repeated measures (*modèle d'analyse mixte de mesures répétées) ; INR = imputation des non-répondeurs ; 2x/j = deux fois par jour.

[a] valeur p < 0,0001 pour tous les groupes aprémilast vs placebo

[b] ASC = aire sous la courbe

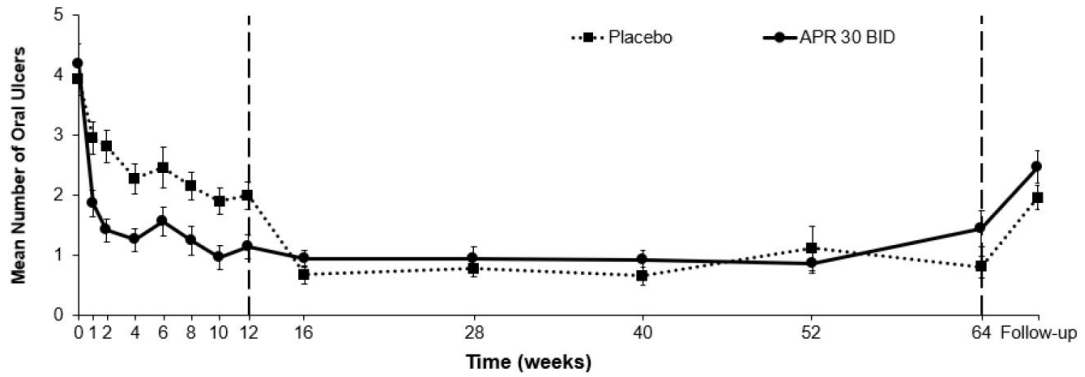
[c] EVA = échelle visuelle analogique ; 0 = pas de douleur, 100 = la pire douleur possible.

[d] Réponse partielle des ulcères buccaux = nombre d'ulcères buccaux réduit de ≥ 50 % après l'inclusion (analyse exploratoire) ; valeur p nominale – < 0,0001

Parmi les 104 patients initialement randomisés pour recevoir 30 mg d'aprémilast deux fois par jour, 75 patients (environ 72 %) prenaient toujours 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 à chaque visite dans le groupe traité par aprémilast 30 mg deux fois par jour, par rapport au groupe traité par le placebo, dès la semaine 1 et jusqu'à la semaine 12 pour le nombre d'ulcères buccaux ($p \leq 0,0015$) et pour la douleur liée aux ulcères buccaux ($p \leq 0,0035$). Parmi les patients qui ont été traités en continu par 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 3 et 4).

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

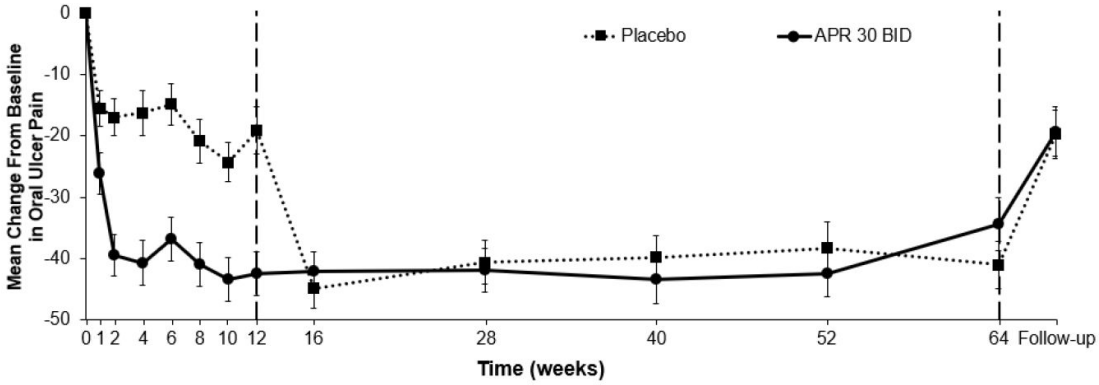
Figure 3. Nombre moyen d'ulcères buccaux par échéance d'évaluation jusqu'à la semaine 64 (population ITT ; Date as observed (DAO))



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (Mean)	103 (3.9)	98 (2.9)	97 (2.8)	93 (2.3)	91 (2.5)	86 (2.2)	83 (1.9)	82 (2.0)	83 (0.7)	78 (0.8)	73 (0.7)	70 (1.1)	67 (0.8)	82 (2.0)
APR 30 BID, n (Mean)	104 (4.2)	101 (1.9)	101 (1.4)	101 (1.3)	98 (1.6)	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 = Intent To Treat; DAO = Data As Observed.
APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily.
Note: Placebo or APR 30 mg BID indicates the treatment group in which patients were randomised. Placebo treatment group patients switched to APR 30 BID at week 12.
The follow-up time point was 4 weeks after patients completed week 64 or 4 weeks after patients discontinued treatment before week 64.

Figure 4. Variation moyenne par rapport à la valeur initiale de la douleur liée aux ulcères buccaux, sur une échelle visuelle analogique, par échéance d'évaluation jusqu'à la semaine 64 (population ITT ; DAO)



Weeks	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (Mean)	95 (-15.5)	96 (-17.0)	91 (-16.3)	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 BID, n (Mean)	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 BID = apremilast twice daily; ITT = Intent-To-Treat; DAO = Data As Observed
Note: Placebo or APR 30 mg BID indicates the treatment group in which patients were randomised. Placebo treatment group patients switched to APR 30 BID at week 12.
The follow-up time point was 4 weeks after patients completed week 64 or 4 weeks after patients discontinued treatment before week 64.

Amélioration de l'activité globale de la maladie de Behçet

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

Parmi les patients initialement randomisés pour recevoir 30 mg d'aprémilast deux fois par jour et qui sont restés dans l'étude, les améliorations (variation moyenne par rapport à la valeur initiale) des scores BSAS et BDCAF se sont maintenues à la semaine 64.

Améliorations de la qualité de vie

Par rapport au placebo, l'aprémilast 30 mg deux fois par jour a induit une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie (QoL) à la semaine 12, comme le montre le questionnaire BD QoL

(p = 0,0003).

Parmi les patients initialement randomisés pour recevoir 30 mg d'aprémilast deux fois par jour et qui sont restés dans l'étude, l'amélioration de la qualité de vie liée à la MB s'est maintenue à la semaine 64.

Patients pédiatriques
L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec l'aprémilast dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique atteints de la maladie de Behçet et du rhumastisme psoriasique (voir les informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique à la rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'aprémilast est bien absorbé, avec une biodisponibilité orale absolue d'environ 73 % ; les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes dans un délai médian (t_{max}) d'environ 2,5 heures. La pharmacocinétique de l'aprémilast est linéaire, avec une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition systémique dans l'intervalle de doses compris entre 10 mg et 100 mg par jour. L'accumulation est minimale lorsque l'aprémilast est administré une fois par jour ; elle est d'environ 53 % chez les volontaires sains et de 68 % chez les patients atteints de psoriasis en cas d'administration deux fois par jour. L'administration avec des aliments ne modifie pas la biodisponibilité ; par conséquent, l'aprémilast peut être pris 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 apparent (Vd) 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 induise une interaction médicamenteuse importante. Le métabolisme oxydatif de l'aprémilast est induit principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2A6. Après une 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 réduite en cas d'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4.

In vitro, l'aprémilast n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. Par conséquent, il est peu probable que l'aprémilast administré en association avec des substrats des isoenzymes CYP modifie l'exposition aux substances actives qui sont métabolisées par ces voies, ni l'élimination de ces substances.

In vitro, l'aprémilast est un substrat et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P (CI_{50} > 50 µM) ; toutefois, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative due à la P-gp n'est attendue.

In vitro, l'aprémilast n'a pas ou que peu d'effet inhibiteur (CI_{50} > 10 µM) 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 médicamenteuses cliniquement pertinentes sont peu probables en cas d'administration concomitante d'aprémilast et de médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.

Elimination
La clairance plasmatique de l'aprémilast est en moyenne d'environ 10 l/h chez les sujets 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 récupérés sous forme d'aprémilast inchangé dans les urines et les fèces respectivement.

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

Patients pédiatriques
La pharmacocinétique de l'aprémilast a été évaluée lors d'un essai clinique mené chez des sujets âgés de 6 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère selon le schéma posologique pédiatrique recommandé (voir rubrique 5.1). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et Cmax) de l'aprémilast chez les patients pédiatriques recevant le schéma posologique pédiatrique (20 mg ou 30 mg deux fois par jour, en fonction du poids corporel) était similaire à l'exposition à l'état d'équilibre chez les patients adultes recevant la dose de 30 mg deux fois par jour.

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de l'aprémilast n'est pas significativement différente chez les patients adultes 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 requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Après administration d'une dose unique de 30 mg d'aprémilast chez 8 sujets adultes présentant une insuffisance rénale sévère, l'ASC et la Cmax de l'aprémilast ont été augmentées d'environ 89 % et 42 % respectivement. La dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m 2 ou ClCr < 30 mL/min).Chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose d'aprémilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les enfants pesant au moins 50 kg et à 20 mg une fois par jour chez les enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg (voir rubrique 4.2).

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

Fertilité et développement embryonnaire précoce
Dans une étude de fertilité menée chez la souris mâle, l'aprémilast administré par voie orale aux doses de 1, 10, 25 et 50 mg/kg/jour n'a eu aucun effet sur la fertilité ; la dose sans effet nocif observé (NOAEL) sur la fertilité mâle était supérieure à 50 mg/kg/jour (soit 3 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de fertilité et de toxicité sur le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux et une augmentation du délai avant accouplement ont été observés aux doses ≥ 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 (soit 1 fois l'exposition clinique).

Développement embryo-fœtal
Dans une étude de fertilité et de toxicité sur le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des 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 relevées 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 supra-occipital du crâne ont été observés aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Chez la souris, la dose NOEL en termes de toxicité maternelle et sur le développement était de 10 mg/kg/jour (soit 1,3 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal menée 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 ≥ 50 mg/kg/jour. Aucun effet lié au médicament étudié n'a été observé sur les pertes prénatales à la dose de 20 mg/kg/jour (soit 1,4 fois l'exposition clinique).

Développement pré- et postnatal
Dans une étude du 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^{e} jour de gestation (JG) au 20^{e} jour d'allaitement. Des réductions du poids et de la prise de poids des mères, ainsi que 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 une souris pour chacune de doses de 80 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité péri- et postnatale des petits et une diminution du poids corporel des petits au cours de la première semaine d'allaitement ont été observées aux doses ≥ 80 mg/kg/jour (soit ≥ 4 fois l'exposition clinique). Aucun effet lié à l'aprémilast n'a été mis en évidence sur la durée de la gestation, le nombre de souris gestantes à la fin de la période de gestation, le nombre de souris ayant mis bas ; de même, aucun effet n'a été relevé sur le développement des petits au-delà du 7^{e} jour postnatal. Les effets sur le développement des petits observés au cours de 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 des petits) 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 durant la première semaine de la période postnatale ; aucun effet lié à l'aprémilast n'a été observé pendant les autres périodes précédant et suivant le sevrage, y compris sur le plan de la maturation sexuelle, du comportement, de l'accouplement, de la fertilité et des paramètres utérins. Chez la souris, la dose NOEL en termes de toxicité maternelle et pour la génération F1 s'élevait à 10 mg/kg/jour (soit 1,3 fois l'ASC clinique).

Études de cancérogenèse
Les études de cancérogenèse menées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénicité liée au traitement par l'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 des lymphocytes de sang périphérique humain mis en culture, que ce soit en présence ou en absence d'activation métabolique. L'aprémilast n'a pas été clastogène dans le test *in vivo* du micronoyau chez la souris à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose en poudre
Lactose monohydraté
Carbonate de calcium
Amidon de maïs prégélatinisé
Crospovidone
Stéarylfumarate de sodium

Pelliculage

Apremilast EG 10 mg comprimés pelliculés
Hypromellose (E 464)
Macrogol (E 1521)
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Apremilast EG 20 mg comprimés pelliculés
Hypromellose (E 464)
Macrogol (E 1521)
Dioxyde de titane (E 171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Apremilast EG 30 mg comprimés pelliculés
Hypromellose (E 464)
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol (E 1521)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 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

Aprémilast EG 30 mg est disponible en plaquettes PVC/Alu contenant 56 ou 168 comprimés pelliculés ou en plaquettes unitaires PVC/Alu contenant 56x1 ou 168x1 comprimés pelliculés.

Apremilast EG 10 mg comprimés pelliculés / Apremilast EG 20 mg comprimés pelliculés / Apremilast EG 30 mg comprimés pelliculés est disponible en plaquettes PVC/Alu contenant 27 comprimés pelliculés (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg) ou en plaquettes unitaires PVC/Alu contenant 27x1 comprimés pelliculés (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

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

Apremilast EG 30 mg comprimés pelliculés : BE663513

Apremilast EG 10 mg comprimés pelliculés
Apremilast EG 20 mg comprimés pelliculés
Apremilast EG 30 mg comprimés pelliculés : BE663514

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :11/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2026
Date d'approbation : 04/2026