



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 MARS 2021

aprémilast

OTEZLA 10 mg, 20 mg, 30 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les médicaments utilisés dans la maladie de Behçet ont pour objectif de supprimer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications et l'altération des organes atteints. Le choix des médicaments dépendra de la gravité et de la fréquence des symptômes ainsi que des organes atteints.

Les ulcères buccaux, sont un symptôme très fréquent de la maladie de Behçet, présent dans plus de 90% des cas et le plus souvent bipolaire, dont le traitement repose sur des traitements locaux à base d'anesthésiques locaux comme la lidocaïne (solution visqueuse), de chlorhexidine (bain de bouche)

et de corticoïdes (par exemple clobétasol propionate en gel pour application locale) en première intention. L'hygiène bucco-dentaire est essentielle.

Lorsqu'un traitement par voie générale est nécessaire, la colchicine est le traitement de première intention recommandé en l'absence de contre-indication afin de prévenir la récurrence des aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux, à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. La corticothérapie générale peut être une option thérapeutique dans les formes récidivantes et en cas d'atteinte systémique.

Chez les patients réfractaires, le protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) et les recommandations de l'EULAR préconisent pour le traitement des lésions cutanéomuqueuses sévères des traitements tels que l'azathioprine, le thalidomide (faisant l'objet d'une RTU), les anti-TNF alpha, l'aprémilast ou l'ustekinumab. Toutes ces molécules sont actuellement utilisées hors-AMM (hormis l'aprémilast qui dispose désormais d'une AMM). Par ailleurs, le thalidomide fait l'objet d'une RTU dans l'indication suivante : « Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine) ».

Place du médicament

OTEZLA (aprémilast) est un traitement de deuxième intention pour le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

De plus, compte tenu :

- d'une efficacité modeste démontrée versus placebo en particulier sur la réduction du nombre d'ulcères oraux après 12 semaines de traitement uniquement chez les patients sans atteinte d'organe majeur,
- d'une amélioration de la qualité de vie versus placebo, avec des difficultés pour interpréter la pertinence clinique de la quantité d'effet observée,
- de l'absence de données versus un comparateur actif, notamment la colchicine,
- de l'absence d'efficacité démontrée sur d'autres composantes de cette maladie (ex : ulcères génitaux),

la Commission de la Transparence considère que la place d'OTEZLA (aprémilast) dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Behçet est limitée au traitement symptomatique des ulcères buccaux associés à cette affection, après échec, contre-indication ou intolérance à la colchicine.

Cette spécialité n'a pas de place en 1^{ère} intention en l'absence de données comparatives à la colchicine qui reste le traitement systémique de première intention.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>OTZELA (aprémilast) est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir : OTEZLA est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique <u>et pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée</u>, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - MODERE dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations au regard des alternatives disponibles.
ASMR	<p>► Dans le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De la démonstration de la supériorité de l'aprémilast versus placebo dans deux études de phase II et III avec une quantité d'effet supplémentaire jugée modeste : <ul style="list-style-type: none"> ○ différence de -92,60 IC95% [-130,59 ; -54,60] ; p<0,0001 sur l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux (AUC_{W0-12}), critère de jugement principal dans l'étude BCT-002 de phase III et, ○ différence moyenne de - 1,6 ulcères ; IC_{95 %} : [- 2,4 ; - 0,9] ; p<0,0001 sur le nombre moyen d'ulcères buccaux à la semaine 12, critère de jugement principal dans l'étude BCT-001 de phase II, - de l'amélioration sur la qualité de vie versus placebo, avec des difficultés pour interpréter la pertinence clinique de la quantité d'effet observée, - des incertitudes sur la quantité d'effet réelle dans la population de patients en échec, intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine en l'absence de donnée spécifique (environ 50% des patients inclus dans les études n'avaient pas été préalablement traités par colchicine) - du recul limité de la phase de traitement contrôlée des études (12 semaines) et de l'absence de recul à long terme sur la tolérance, - et malgré le besoin médical pour prendre en charge l'atteinte ulcéreuse dans la maladie de Behçet, qui altère la qualité de vie des patients <p>les spécialités OTEZLA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.</p> <p>► Dans les autres situations : sans objet.</p>
ISP	<p>OTEZLA (aprémilast) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>OTEZLA (aprémilast) est un traitement de deuxième intention pour le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.</p> <p>De plus, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une efficacité modeste démontrée versus placebo en particulier sur la réduction du nombre d'ulcères oraux après 12 semaines de traitement uniquement chez les patients sans atteinte d'organe majeur, - d'une amélioration de la qualité de vie versus placebo, avec des difficultés pour interpréter la pertinence clinique de la quantité d'effet observée,

	<ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données versus un comparateur actif, notamment la colchicine, - de l'absence d'efficacité démontrée sur d'autres composantes de cette maladie (ex : ulcères génitaux), <p>la Commission de la Transparence considère que la place d'OTEZLA (aprémilast) dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Behçet est limitée au traitement symptomatique des ulcères buccaux associés à cette affection, après échec, contre-indication ou intolérance à la colchicine. Cette spécialité n'a pas de place en 1^{ère} intention en l'absence de données comparatives à la colchicine qui reste le traitement systémique de première intention.</p>
Population cible	<p>Environ 625 patients seraient éligibles à un traitement systémique et susceptibles de bénéficier d'OTEZLA (aprémilast) en cas de contre-indication ou après échec de la colchicine (avis d'expert).</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de **OTEZLA (aprémilast) 10 mg, 20 mg, 30 mg en comprimé pelliculé** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante obtenue le 8 avril 2020 : « OTEZLA est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique. ».

Le laboratoire **sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir** : « OTEZLA est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique et pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée. »

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. **Par conséquent, l'avis porte sur l'indication de l'AMM.**

L'aprémilast appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de phosphodiesterase 4 (PDE4) et agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs de l'inflammation.

OTEZLA (aprémilast) a déjà été évalué par la Commission de la Transparence dans les deux indications suivantes :

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

Dans ses avis du 2 décembre 2015, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR de OTEZLA (aprémilast) 10 mg, 20 mg, 30 mg en comprimé pelliculé était :

- Modéré dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).
- Faible dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur, en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée
- Insuffisant en monothérapie dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.

et a octroyé une ASMR V dans chacune des indications prises en charge.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Rhumatisme psoriasique

Otezla, 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

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

Maladie de Behçet

Otezla est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'aprémilast est de 30 mg prise par voie orale deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir), sans conditions de prise alimentaire. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le Tableau 1. Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial.

Tableau 1. Schéma d'initiation du traitement

Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À 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 un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de 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 RP et le PSOR, 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

Sujets âgés

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'aprémilast 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 d'initiation du traitement dans ce groupe, il est recommandé de prendre la dose d'aprémilast en utilisant le schéma posologique du matin seulement présenté dans le tableau 1 et d'omettre les doses du soir (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'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'aprémilast chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

La Maladie de Behçet (MB) est une vascularite des vaisseaux de tous calibres, touchant les territoires artériels et veineux, caractérisée par des lésions cutanéomuqueuses, des manifestations articulaires, vasculaires, oculaires et du système nerveux central.

La Maladie de Behçet est ubiquitaire mais plus fréquente chez les patients issus du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et d'Asie. Elle apparaît généralement entre l'âge de 15 et 45 ans (avec un âge moyen de 30 ans) et affecte aussi bien les femmes que les hommes.

Il s'agit d'une maladie rare. En Europe, la prévalence de la maladie de Behçet (nombre de personnes atteintes de la maladie dans la population à un moment donné) est de 1 sur 40 000 à 1 sur 100 000 selon les pays.

Les aphtes sont la principale manifestation de la Maladie de Behçet, le plus souvent sous une forme dite bipolaire : les aphtes buccaux et génitaux, sont parmi les premiers signes de la maladie. Ils persistent entre une à deux semaines et de nouvelles poussées surviennent régulièrement.

Les ulcères buccaux apparaissent le plus souvent sur les lèvres, l'intérieur des joues, le palais, la gorge et les amygdales. Les ulcères génitaux apparaissent sur les lèvres de la vulve ou sur le scrotum, selon le sexe. Les atteintes cutanéomuqueuses peuvent être invalidantes et altérer la qualité de vie des patients

La maladie peut également affecter d'autres organes comme les yeux pouvant entraîner une cécité, la peau, le système digestif, le système nerveux central et périphérique, les reins, le cœur et les poumons. Certaines lésions peuvent s'étendre à tout le tube digestif et surtout à l'intestin entraînant potentiellement perforations et hémorragies.

Le pronostic de la maladie est variable d'un patient à l'autre mais peut potentiellement être grave.

Le diagnostic de la maladie de Behçet est essentiellement clinique et repose sur un faisceau d'arguments. Il existe plusieurs critères de classification de la MB dont les plus utilisés sont ceux de l'*International Criteria for the classification of Behçet's Disease* révisés en 2013³.

Le traitement des ulcères buccaux est essentiellement symptomatique et dépend des manifestations associées. L'hygiène bucco-dentaire est par ailleurs essentielle. Les traitements locaux à base d'anesthésiques locaux comme la lidocaïne (solution visqueuse), de chlorhexidine (bain de bouche) et de corticoïdes (Clobétasol propionate en gel pour application locale) sont utilisés.

Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, le traitement de première intention est la colchicine associée aux traitements locaux (la colchicine a une AMM dans la maladie de Behçet). La corticothérapie générale peut être une option thérapeutique dans les formes récidivantes et en cas d'atteinte systémique.

Chez les patients réfractaires et avec des lésions cutanéomuqueuses très sévères, le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)² et les recommandations de l'EULAR⁴ préconisent un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur tel que l'azathioprine, le thalidomide (faisant l'objet d'une RTU⁵), les anti-TNF alpha, l'aprémilast ou l'ustekinumab. Excepté l'aprémilast, toutes ces molécules sont actuellement utilisées hors-AMM.

Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la colchicine et la corticothérapie générale. Il existe néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans la Maladie de Behçet chez les

¹ Orphanet. Maladie de Behçet D. Saadoun. 2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=117

² PNDS Maladie de Behçet. Décembre 2019 Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/pnds_behcet_vf_171219.pdf

³ International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet Lond Engl ; 1990; 335(8697) :1078-80.

⁴ Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 6 avr 2018; annrheumdis-2018-213225.

⁵ Recommandation Temporaire d'Utilisation du THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule. ANSM [site consulté le 09/10/2020]. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>

patients dont les ulcérations buccales sont récurrentes malgré le traitement par la colchicine, ne tolérant pas ou pour lesquels la colchicine est contre-indiquée.
Par ailleurs, la maladie de Behçet étant multi-composante, il existe un besoin à disposer de médicaments de fond agissant sur l'évolution de cette maladie.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de OTEZLA (aprémilast) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés **dans le traitement d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique.**

05.1 Médicaments

La colchicine dispose d'une AMM dans le traitement des patients atteints de Maladie de Behçet (MB) et constitue un traitement de première intention.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
COLCHICINE OPOCALCIUM (colchicine) COLCHIMAX (colchicine, tiemonium, opium) <i>Mayoly Spindler</i>	Non	Maladie de Behçet	29/06/2016 (RI)	Important	NA**	Oui

La corticothérapie systémique dans les formes récidivantes et en cas d'atteinte généralisée est également une option thérapeutique (utilisées hors-AMM).

En cas d'échec à la colchicine, le PND² et les recommandations de l'EULAR⁶ préconisent pour le traitement des lésions cutané-muqueuses sévères un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur tel que l'azathioprine, le thalidomide, les anti-TNF alpha, l'aprémilast ou l'ustekinumab.

Le thalidomide fait l'objet à la date de cette évaluation d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement des aphtoses sévères y compris chez les patients HIV positifs et dans la Maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine)⁷.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

⁶ Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 6 avr 2018; annrheumdis-2018-213225.

⁷ RTU du THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule. ANSM [site consulté le 09/10/2020]. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de OTEZLA (aprémilast) sont :

- dans l'indication de l'AMM:
 - la colchicine en première intention mentionnée dans le tableau ci-dessus et la corticothérapie systémique dans les formes récidivantes et en cas d'atteinte généralisée.
 - en traitement de deuxième intention, chez les patients réfractaires et avec des lésions cutanéomuqueuses sévères, le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)² et les recommandations de l'EULAR⁸ préconisent un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur tel que l'azathioprine, le thalidomide (faisant l'objet d'une RTU⁹), les anti-TNF alpha, l'aprémilast ou l'ustekinumab. Toutes ces molécules sont actuellement utilisées hors-AMM (excepté l'aprémilast).
- dans le périmètre retenu par la Commission (2ème intention), les comparateurs cliniquement pertinents sont les traitements de deuxième intention précités.
- dans le périmètre non retenu par la Commission (1ère intention) : la colchicine.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité OTEZLA (aprémilast) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large que le libellé de l'indication validée par l'AMM européenne centralisée : « Adult patients with oral ulcers associated with Behçet's Disease »

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE DANS LA MALADIE DE BEHÇET	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Autriche	En cours	
Belgique	En cours	
Bulgarie	En cours	
Chypre	En cours	
Croatie	En cours	
Danemark	En cours	
Espagne	En cours	
Estonie	En cours	
Finlande	En cours	
Grèce	En cours	
Hongrie	En cours	
Irlande	En cours	
Islande	En cours	
Italie	En cours	
Kosovo	En cours	
Luxembourg	En cours	

⁸ Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 6 avr 2018; annrheumdis-2018-213225.

⁹ Recommandation Temporaire d'Utilisation du THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule. ANSM [site consulté le 09/10/2020]. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>

Macédoine	En cours	
Malte	En cours	
Norvège	En cours	
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Pologne	En cours	
Portugal	En cours	
Roumanie	En cours	
Royaume-Uni	En cours	
Slovaquie	En cours	
Slovénie	En cours	
Suède	En cours	
Suisse	Oui	Celle de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

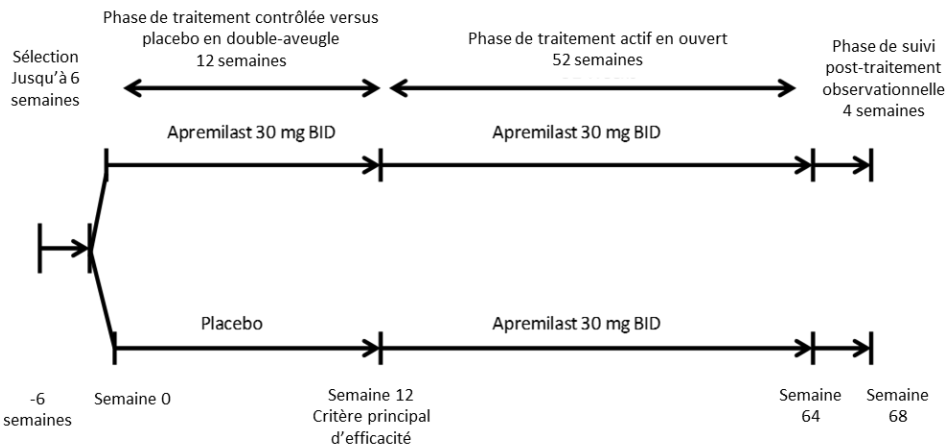
La demande d'inscription de OTEZLA (aprémilast) dans le traitement des ulcères oraux de la Maladie de Behçet repose sur deux études cliniques :

- Une étude de phase II (CC-10004-BCT-001), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, sur 12 semaines dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'aprémilast pour le traitement des ulcères oraux de la Maladie de Behçet active chez 111 patients ayant au moins 2 ulcères oraux (UO) à l'inclusion.
- Une étude de phase III (CC-10004-BCT-002), contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, sur 12 semaines ayant inclus 207 patients. L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'aprémilast pour le traitement des ulcères oraux de la Maladie de Behçet active chez des patients ayant au moins 3 épisodes d'ulcères oraux dans les 12 mois précédant la randomisation et au moins 2 ulcères oraux au moment de la visite de sélection.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de Phase III – BCT-002

Référence	Étude de Phase III multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, suivie d'une phase de traitement actif, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast (CC-10004) dans le traitement des patients atteints de la Maladie de Behçet active
Clinicaltrials.gov	NCT02307513
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast versus placebo chez les patients atteints d'ulcères oraux de la Maladie de Behçet active.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée selon le sexe, les antécédents d'uvéïte, le pays (japon ou autres). <i>La sévérité de la maladie n'a pas été un facteur de stratification.</i>
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 16 décembre 2014 Date de l'extraction des données : 23 octobre 2018 Etude conduite dans 53 centres (dont 4 centres en France) dans 10 pays en Asie, Amérique du Nord, Moyen-Orient et en Europe
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patient (homme ou femme) âgé de 18 ans et plus - diagnostic de la Maladie de Behçet selon les critères de l'International Study Group (ISG)³ - au moins 3 épisodes d'ulcères oraux (UO) dans les 12 mois précédant la randomisation (dont les ulcères à la visite de sélection) - au moins 2 UO au moment de la visite de sélection, et : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 UO à la visite de randomisation si elle a lieu ≥ 14 jours après la visite de sélection <p>ou</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 UO à la visite de randomisation si elle a lieu entre 1 et 42 j après la visite de sélection - le patient doit avoir été traité pour les UO de la Maladie de Behçet par au moins 1 traitement non-biologique (tels que corticoïdes locaux ou traitements systémiques dont corticostéroïdes, AINS, colchicine, immunosuppresseurs, ou thalidomide [liste non exhaustive]) - patient nécessitant selon l'investigateur un traitement systémique (pour lequel un traitement local n'est pas suffisant et/ou non indiqué pour traiter et contrôler les UO) - paramètres biologiques avec notamment : (Hb > 9 g/dl), GB $\geq 3.10^9/L$ à $\leq 14.10^9/L$, plaquette $\geq 100. 10^9/L$, créatinine $\leq 1,5$ mg/dl, bilirubine $\leq 2,0$ mg/dl, ASAT et ALAT $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (limite supérieure de la normale) et possibilité de répéter les tests au choix de l'investigateur.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - atteinte d'un organe majeur (pulmonaire, vasculaire, gastro-intestinale, SNC, ou oculaire) dans les 12 mois précédant l'inclusion. <i>Les patients présentant une atteinte oculaire légère ne nécessitant pas un traitement systémique immunosuppresseur pouvaient être inclus.</i> - patient ayant reçu antérieurement de l'apremilast, - patient ayant des antécédents de traitement par un médicament biologique pour des ulcères oraux (UO). Les patients ayant des antécédents de traitement par un médicament biologique pour des manifestations autres que les UO pouvaient être inclus - patient ayant reçu un traitement immunomodulateur (hors corticoïdes locaux ou oraux) dans les 7 jours (colchicine), 10 jours (azathioprine, mycophénolate mofétil) ou 28 jours (cyclosporine, méthotrexate, cyclophosphamide, thalidomide, et dapsone) précédant la visite de randomisation - patient ayant reçu une injection de corticoïdes intra-articulaire dans les 42 jours précédant la visite de randomisation
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection (jusqu'à 6 semaines) ; - une phase de traitement contrôlée versus placebo, en double aveugle après randomisation de 12 semaines ; - une phase de traitement actif en ouvert de 52 semaines ; - et une phase de suivi post-traitement observationnelle de 4 semaines.  <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur un axe temporel allant de -6 semaines à 68 semaines. La phase de sélection dure jusqu'à 6 semaines. À la semaine 0, les patients sont randomisés en deux groupes : un groupe recevant l'apremilast 30 mg BID et un groupe recevant un placebo. Les deux groupes sont suivis pendant 12 semaines en phase de traitement contrôlé. À la semaine 12, le critère principal d'efficacité est évalué. À partir de la semaine 12, les patients du groupe placebo sont transférés dans le groupe apremilast 30 mg BID pour une phase de traitement actif en ouvert de 52 semaines. La phase de suivi post-traitement observationnelle dure 4 semaines, jusqu'à la semaine 68.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe apremilast</p> <ul style="list-style-type: none"> - OTEZLA (apremilast) 30 mg, par voie orale, deux fois par jour après une phase de titration de 5 jours avec escalade des doses. <p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, par voie orale, deux fois par jour. <p>A partir de la 12^{ème} semaine, les patients du groupe placebo pouvaient bénéficier du traitement actif (OTEZLA (apremilast) 30 mg, par voie orale, deux fois par jour). Le recours à des traitements supplémentaires pour traiter les ulcères oraux tels que les corticoïdes locaux ou systémiques et la colchicine étaient autorisés pour les patients</p>

	non-répondeurs à l'aprémilast ou ceux ayant une détérioration de leur Maladie de Behçet (atteinte articulaire, cutanée, uvéite)
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal d'efficacité était l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux (AUC_{W0-12}) entre l'inclusion et la semaine 12.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Les 13 critères de jugement secondaires d'efficacité étaient hiérarchisés comme suit :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Modification de la douleur liée aux UO évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) entre l'inclusion et la semaine 12 2. Modification de l'activité de la maladie évaluée par le <i>Behçet Syndrom Activity Score</i> (BSAS) entre l'inclusion et la semaine 12 3. Modification de l'activité de la maladie évaluée par le <i>Behçet Disease Current Activity Form</i> (BDCAF) entre l'inclusion et la semaine 12 4. Proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (aucun UO) à la semaine 6, après le début du traitement, et qui sont restés sans UO pendant au moins 6 semaines supplémentaires pendant la phase de traitement de 12 semaines contrôlée par placebo 5. Délai pour arriver à une réponse complète (disparition de tous les UO) pendant la phase de traitement contrôlée de 12 semaines 6. Proportion de patients avec une réponse complète à la semaine 12 7. Modification de la qualité de vie liée à la maladie évaluée par le <i>Behçet Disease Quality of Life Score</i> (BD-QoL score) entre l'inclusion et la semaine 12 8. Proportion de patients avec une réponse complète pour les ulcères génitaux parmi ceux qui avaient des ulcères génitaux à l'inclusion 9. Proportion de patients ayant eu une réponse complète pour les ulcères oraux maintenue jusqu'à la semaine 12 10. Délai de récurrence des UO après une réponse complète pendant la phase de traitement contrôlée de 12 semaines 11. Nombre d'UO lors d'une récurrence après une réponse complète pendant la phase de traitement contrôlée de 12 semaines 12. Modification du score total <i>Physician's Global Assessment</i> (PGA) des lésions cutanées de la Maladie de Behçet (lésions acnéiformes, folliculites et érythème noueux) chez les patients qui avaient des lésions cutanées à l'inclusion 13. Modification de la douleur liée aux ulcères génitaux évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) entre l'inclusion et la semaine 12
Taille de l'échantillon	<p>L'estimation de la taille de l'échantillon se base sur les résultats de l'étude de phase II (BCT-001) qui a retrouvé une différence moyenne d'AUC_{J1-J85} de -90,07 ($IC_{95\%}$: [-125,32, -54,82]) entre le groupe aprémilast 30 mg 2 fois par jour (67,74) et placebo (157,82).</p> <p>Afin de mettre en évidence une différence d'AUC_{J1-J85} au moins 66 entre les deux groupes de traitement sur les 12 semaines de traitement, avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 102 patients par groupe. Il fallait donc inclure au minimum 204 patients dans l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>L'AUC_{W0-12} a été comparée entre les groupes de traitement aprémilast et placebo en utilisant un test de covariance (ANCOVA) avec les variables traitement reçu, sexe et région géographique du patient, ainsi que le nombre d'ulcères oraux (UO) à l'inclusion comme covariable, et en considérant une différence significative à 5%. Les moyennes et les erreurs-types des paramètres ainsi que leur différence ont été estimées par la méthode des moindres carrés issue du modèle, ainsi que les intervalles de confiance à 95% des valeurs obtenues.</p> <p>Une méthode d'imputation multiple a été employée pour remplacer les données manquantes.</p> <p>L'analyse principale a été conduite sur les populations ITT et <i>per protocol</i>.</p> <p>Une analyse de sensibilité a été réalisée sur ces populations via la méthode du <i>last observation carried forward</i> (LOCF) et une autre analyse de sensibilité sur la population ITT pour les patients ayant participé à toutes les évaluations prévues jusqu'à la semaine 12 et ceux ayant au moins 2 évaluations manquantes (pour lesquels l'imputation multiple a été employée afin de modéliser leurs données manquantes).</p>

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La multiplicité des comparaisons a été gérée afin d'éviter l'inflation du risque α en procédant à une hiérarchisation des critères de jugement secondaires.

Chaque critère pouvait donc être testé au risque 0,005 si le critère précédent avait atteint la significativité statistique. En cas de non-significativité statistique sur un critère de jugement, la séquence hiérarchique était stoppée et les résultats sur les critères de jugements suivants ont été considérés comme exploratoires

Les paramètres ont été analysés et comparés entre les groupes de la même manière que le critère de jugement principal.

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupe prévues au protocole concernant le critère de jugement principal ont été réalisées grâce au même modèle ANCOVA, selon les facteurs de stratifications et d'autres facteurs. Ces analyses ont été réalisées sans méthode de gestion du risque alpha et sont à caractère exploratoire.

Population d'analyse

Les analyses d'efficacité ont été menées dans les populations :

- Population ITT (*intent-to-treat*) : définie par l'ensemble des patients randomisés, selon le groupe de randomisation (groupe aprémilast ou groupe placebo) et ayant reçu au moins une dose de traitement.
- Population *per protocol* : définie par l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation du nombre d'UO après l'inclusion, ainsi qu'aucune déviation majeure au protocole durant la phase contrôlée de 12 semaines.

Les analyses de tolérance ont été menées dans les populations :

- *Safety population* : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et selon le traitement qu'ils ont effectivement reçu (aprémilast ou placebo).
- Population AAS (*apremilast subjects as treated*) : définie par l'ensemble des patients ayant effectivement reçu l'aprémilast lors de la phase contrôlée de 12 semaines ou après le switch en ouvert des patients traités initialement par placebo.

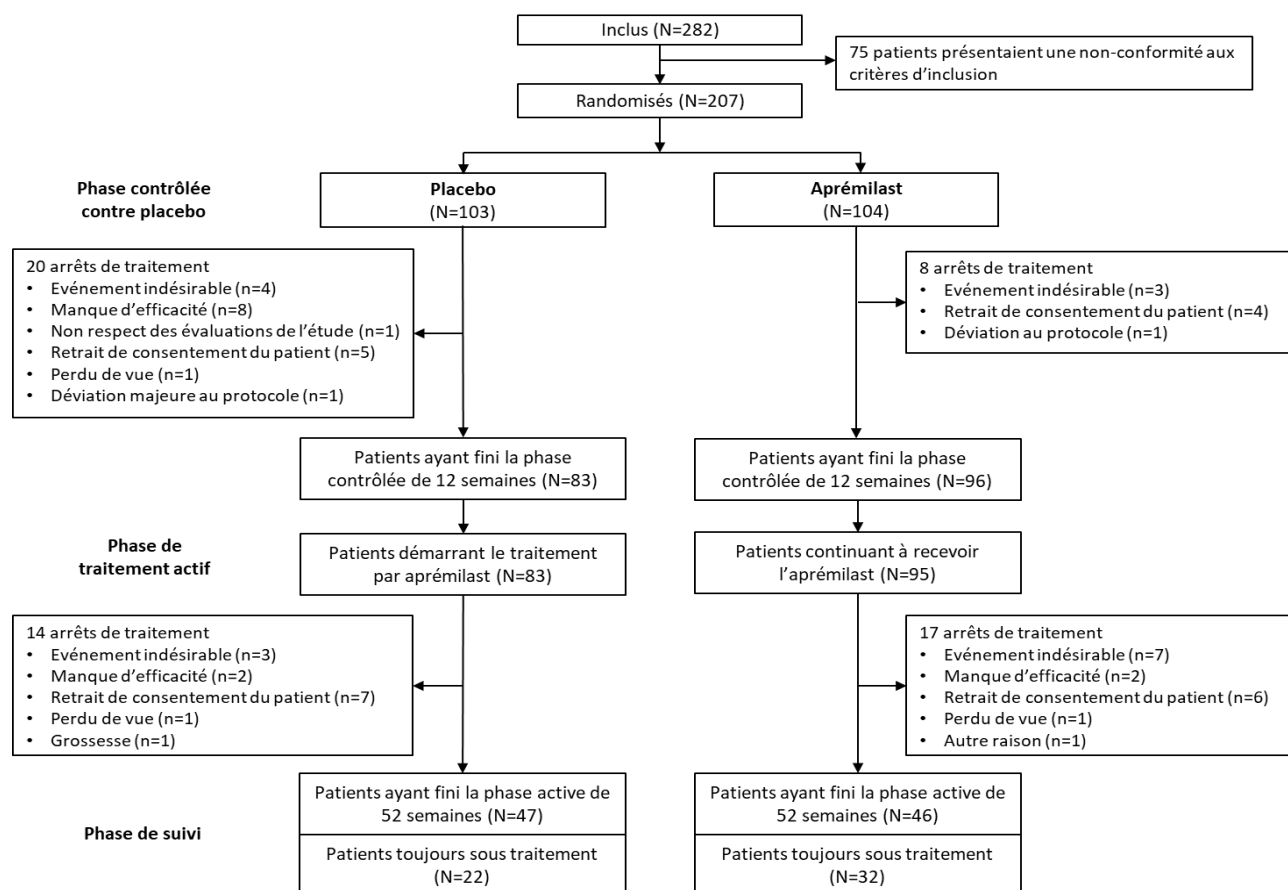
Résultats :

► Effectifs

Au total, 282 patients ont été inclus dans l'étude et 207 patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir :

- l'aprémilast 30 mg 2x/j, par voie orale après une phase de titration de 5 jours (n=104 patients),
- le placebo 2x/j, par voie orale (n=103 patients).

Figure 1. Diagramme de répartition des patients de l'étude BCT-002



Les patients ont plus fréquemment arrêté leur traitement dans le groupe placebo (19%) par rapport au groupe aprémilast (8%) durant les 12 semaines de traitement.

Dans le groupe aprémilast, 8 patients ont arrêté de prendre leur traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable (n=4 patients), du retrait de consentement du patient (n=3), de déviation majeure au protocole (n=1).

Dans le groupe placebo, 20 patients ont arrêté de prendre leur traitement en raison d'une inefficacité du traitement (n=8), du retrait de consentement du patient (n=5), de la survenue d'un événement indésirable (n=4), du non-respect des évaluations de l'étude (n=1), de perdu de vue (n=1), de déviation majeure au protocole (n=1).

Durant la phase contrôlée (versus placebo), 12 patients (5,8 %) ont eu au moins une déviation majeure au protocole. Le principal motif de déviation majeure (5 patients) était une inadéquation aux critères d'inclusion et/ou d'exclusion constatée après l'inclusion.

▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

L'âge moyen des patients était de 40,0 ans (ET : 12,37), avec environ la moitié des patients dans la tranche d'âge (<40 ans). L'ancienneté médiane de la maladie était de 4,27 ans. La majorité des patients 61 % était des femmes et 30 % étaient d'origine asiatique. Les fumeurs actifs étaient respectivement dans le groupe aprémilast par rapport au groupe placebo (19,2% versus 11,7%) et les anciens fumeurs (15,4% versus 21,4%). Les manifestations cliniques antérieures les plus fréquemment rapportées ont été, outre les ulcères oraux, les lésions cutanées (98,6%), les ulcères génitaux (90,3%), et les troubles articulaires et musculosquelettiques (72,5%).

A l'inclusion, les patients avaient en moyenne 4,1 ulcères oraux (environ 90% avaient plus de 2 ulcères et moins de 5 ulcères oraux). Le score BSAS¹⁰ (aprémilast : 42,75 ; placebo : 44,30) et le

¹⁰ Le *Behçet's Syndrome Activity Score* (BSAS) est une échelle comprenant 10 questions évaluant le nombre de nouveaux ulcères oraux et génitaux, les lésions cutanées, les affections gastro-intestinales, neurologiques, vasculaires et oculaires

score BDCAF moyen (3,7 pour le groupe aprémilast, 3,6 pour le groupe placebo) étaient comparables à l'inclusion entre les deux groupes et témoignaient d'une activité de la maladie qui a été qualifiée de modérée.

Concernant les traitements antérieurs (dans les 30 jours précédant l'inclusion), les traitements les plus utilisés étaient : la colchicine (52,7 %), les AINS (33,3%), les analgésiques/anesthésiques hors AINS (17,9%), les corticoïdes oraux (15,5 %), les corticoïdes locaux (14,0 %) et les traitements immunosuppresseurs (13,5 %). Un faible pourcentage de patients (2,4%) a eu recours à un traitement biologique.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude BCT-002

Caractéristiques démographiques	Groupe placebo (N = 103)	Groupe aprémilast (N = 104)	Total (N = 207)
Age (ans)			
Moyenne (SD)	40,6 (12,66)	39,4 (12,12)	40,0 (12,37)
Médiane (Min ; Max)	40,0 (19 ; 72)	37,0 (20 ; 67)	40,0 (19 ; 72)
Catégories d'âge (ans), n (%)			
< 40	45 (43,7)	58 (55,8)	103 (49,8)
≥ 40 to < 65	54 (52,4)	43 (41,3)	97 (46,9)
≥ 65	4 (3,9)	3 (2,9)	7 (3,4)
Sexe, n (%)			
Homme	40 (38,8)	40 (38,5)	80 (38,6)
Femme	63 (61,2)	64 (61,5)	127 (61,4)
Origine géographique, n (%)			
Europe ^a	27 (26,2)	25 (24,0)	52 (25,1)
Amérique du Nord ^b	11 (10,7)	14 (13,5)	25 (12,1)
Asie ^c	29 (28,2)	32 (30,8)	61 (29,5)
Reste du Monde ^d	36 (35,0)	33 (31,7)	69 (33,3)
Tabagisme^e, n (%)			
Tabagisme actif	12 (11,7)	20 (19,2)	32 (15,5)
Ancien fumeur	22 (21,4)	16 (15,4)	38 (18,4)
Non-fumeur	69 (67,0)	68 (65,4)	137 (66,2)

a. L'Europe comprenait la France, l'Allemagne, la Grèce et l'Italie.

b. L'Amérique du Nord comprenait les Etats-Unis.

c. L'Asie comprenait le Japon et la Corée du Sud.

d. Le Reste du Monde comprenait le Liban, Israël et la Turquie.

e. Les patients à la fois anciens fumeurs et fumeurs actifs étaient comptabilisés dans la catégorie fumeurs actifs.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude BCT-002

Histoire de la Maladie de Behçet	Groupe placebo (N = 103)	Groupe aprémilast (N = 104)	Total (N = 207)
Durée de la maladie (ans)			
n	102	103	205
Moyenne (SD)	6,94 (7,966)	6,74 (7,397)	6,84 (7,667)
Médiane (Min ; Max)	4,27 (0,12 ; 44,82)	4,10 (0,02 ; 39,02)	4,27 (0,02 ; 44,82)
Manifestations cliniques antérieures, n (%)			
Ulcères oraux récurrents	103 (100,0)	104 (100,0)	207 (100,0)
<i>Actifs à l'inclusion</i>	103 (100,0)	104 (100,0)	207 (100,0)
Ulcères génitaux	91 (88,3)	96 (92,3)	187 (90,3)
<i>Actifs à l'inclusion</i>	18 (19,8)	18 (18,8)	36 (19,3)
Lésions cutanées	102 (99,0)	102 (98,1)	204 (98,6)
Acnéiformes	42 (40,8)	50 (48,1)	92 (44,4)
<i>Actives à l'inclusion</i>	25 (59,5)	35 (70,0)	60 (65,2)
Erythème noueux	40 (38,8)	41 (39,4)	81 (39,1)
<i>Actif à l'inclusion</i>	16 (40,0)	15 (36,6)	31 (38,3)
Folliculite/Pseudofolliculite	67 (65,0)	63 (60,6)	130 (62,8)
<i>Active à l'inclusion</i>	33 (49,3)	26 (41,3)	59 (45,4)
Lésions papulo-pustuleuses	32 (31,1)	36 (34,6)	68 (32,9)
<i>Actives à l'inclusion</i>	17 (53,1)	10 (27,8)	27 (39,7)
Troubles articulaires et musculosquelettiques	80 (77,7)	70 (67,3)	150 (72,5)

de la Maladie de Behçet, ainsi que le degré d'inconfort des patients. Le score total est compris entre 0 et 100, un score élevé indiquant une activité plus importante de la maladie. Le score BSAS est une échelle pour laquelle l'utilisation dans des études cliniques sur la Maladie de Behçet est récente. La différence minimale cliniquement pertinente pour ce score n'est pas définie.

Histoire de la Maladie de Behçet	Groupe placebo (N = 103)	Groupe aprémilast (N = 104)	Total (N = 207)
Arthralgie	72 (69,9)	65 (62,5)	137 (66,2)
<i>Active à l'inclusion</i>	50 (69,4)	41 (63,1)	91 (66,4)
Arthrite sans ankylose	27 (26,2)	18 (17,3)	45 (21,7)
<i>Active à l'inclusion</i>	9 (33,3)	8 (44,4)	17 (37,8)
Troubles gastrointestinaux	11 (10,7)	8 (7,7)	19 (9,2)
Douleur abdominale	8 (7,8)	5 (4,8)	13 (6,3)
<i>Active à l'inclusion</i>	4 (50,0)	3 (60,0)	7 (53,8)
Manifestations oculaires	19 (18,4)	17 (16,3)	36 (17,4)
Uvéite antérieure, Iridocyclite	10 (9,7)	10 (9,6)	20 (9,7)
<i>Active à l'inclusion</i>	0	0	0
Uvéite postérieure	4 (3,9)	3 (2,9)	7 (3,4)
<i>Active à l'inclusion</i>	0	0	0
Autres	6 (5,8)	5 (4,8)	11 (5,3)
<i>Actifs à l'inclusion</i>	1 (16,7)	0	1 (9,1)
Manifestations neurologiques	8 (7,8)	12 (11,5)	20 (9,7)
Maux de têtes liés à la Maladie de Behçet	6 (5,8)	10 (9,6)	16 (7,7)
<i>Actifs à l'inclusion</i>	5 (83,3)	5 (50,0)	10 (62,5)

Tableau 3. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude BCT-002 (suite)

Paramètres et scores d'activité de la Maladie de Behçet	Placebo (N = 103)	APR 30 BID (N = 104)	Total (N = 207)
Nombre d'ulcères oraux (UO)			
n	103	104	207
Moyenne (SD)	3,9 (2,70)	4,2 (3,65)	4,1 (3,21)
Médiane (Min ; Max)	3,0 (2 ; 19)	3,0 (2 ; 32)	3,0 (2 ; 32)
≥ 2 à ≤ 5	89 (86,4)	91 (87,5)	180 (87,0)
> 5 à ≤ 10	11 (10,7)	10 (9,6)	21 (10,1)
> 10	3 (2,9)	3 (2,9)	6 (2,9)
Douleur associée aux UO (EVA)			
n	102	103	205
Moyenne (SD)	60,8 (26,92)	61,2 (27,55)	61,0 (27,17)
Médiane (Min ; Max)	64,5 (1 ; 100)	67,0 (0 ; 100)	66,0 (0 ; 100)
Nombre d'ulcères génitaux			
n	17	17	34
Moyenne (SD)	2,6 (2,00)	2,9 (2,91)	2,8 (2,46)
Médiane (Min ; Max)	2,0 (1 ; 7)	2,0 (1 ; 13)	2,0 (1 ; 13)
Douleur associée aux ulcères génitaux (EVA)			
n	24	22	46
Moyenne (SD)	64,0 (27,60)	64,4 (27,74)	64,2 (27,36)
Médiane (Min ; Max)	65,5 (2 ; 100)	72,0 (6 ; 97)	68,5 (2 ; 100)
Score d'activité BDCAI			
n	102	104	206
Moyenne (SD)	3,6 (1,67)	3,7 (1,58)	3,7 (1,62)
Médiane (Min ; Max)	4,0 (1 ; 9)	4,0 (1 ; 7)	4,0 (1,9)
Score de qualité de vie BD QoL			
n	103	104	207
Moyenne (SD)	11,24 (8,157)	10,22 (8,245)	10,73 (8,197)
Médiane (Min ; Max)	12,00 (0,0 ; 29,0)	8,00 (0,0 ; 28,0)	10,00 (0,0 ; 29,0)
Score d'activité BSAS			
n	103	104	207
Moyenne (SD)	44,30 (16,862)	42,75 (16,224)	43,52 (16,523)
Médiane (Min ; Max)	43,00 (9,0 ; 90,0)	41,00 (8,0 ; 81,5)	42,00 (8,0 ; 90,0)
Score PGA des lésions cutanées			
n	59	58	117
Moyenne (SD)	1,8 (0,95)	2,0 (0,94)	1,9 (0,95)
Médiane (Min ; Max)	2,0 (1 ; 6)	2,0 (1 ; 4)	2,0 (1 ; 6)
Patients avec articulations douloureuses			
n	50	44	94
Moyenne (SD)	5,96 (7,952)	6,55 (8,459)	6,24 (8,154)
Médiane (Min ; Max)	3,00 (1,0 ; 38,1)	4,00 (1,0 ; 44,0)	3,00 (1,0 ; 44,0)
Patients avec articulations enflées			
n	15	17	32
Moyenne (SD)	5,67 (7,098)	3,35 (3,061)	4,44 (5,382)
Médiane (Min ; Max)	2,00 (1,0 ; 24,0)	3,00 (1,0 ; 14,0)	2,00 (1,0 ; 24,0)

► Critères de jugement principal : l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 (AUC_{W0-12})

L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité a montré que l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 (AUC_{W0-12}) était significativement plus faible dans le groupe aprémilast que dans le groupe placebo respectivement 129,54 ± 15,943 versus 222,14 ± 15,886¹¹, soit une différence de -92,60 IC_{95%} [-130,59 ; -54,60] ; p<0,0001).

Analyses en sous-groupes :

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées sur le critère de jugement principal (AUC_{W0-12}). En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, ces analyses sont considérées comme ayant un caractère exploratoire. Ces analyses ont suggéré des résultats de même ordre que ceux de l'analyse principale (cf. Annexe).

A titre informatif, il a notamment été suggéré une réduction de l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 par rapport au groupe placebo sur les sous-groupes non stratifiés :

- en fonction de la prise antérieure ou non de colchicine ;
- en fonction de la prise antérieure ou non de corticoïdes oraux.

► Critères de jugement secondaires ajustés pour multiplicité

Compte-tenu de la significativité sur le critère de jugement principal, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaire d'efficacité. La supériorité de l'aprémilast par rapport au placebo a été démontrée sur sept des treize critères de jugement secondaires hiérarchisés. Les résultats sur les sept critères hiérarchiques dont la qualité de vie ont été les suivants :

Tableau 4. Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés-Population ITTm

	Placebo (N = 103)	APR 30 BID (N = 104)
Evolution de la douleur des ulcères buccaux (EVA)		
n ^a	102	103
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET) ^b	-15,9 (3,31)	-40,7 (3,34)
IC bilatéral à 95 % ^b	-22,4 ; -9,4	-47,3 ; -34,1
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %) ^b	-	-24,8 (-32,8 ; -16,8)
p-value ^b	-	< 0,0001
Evolution de l'activité de la maladie (score BSAS)		
n ^a	103	104
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET) ^b	-5,41 (1,776)	-17,35 (1,796)
IC bilatéral à 95 % ^b	-8,91 ; -1,91	-20,89 ; -13,81
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %) ^b	-	-11,94 (-16,20 ; -7,67)
p-value ^b	-	< 0,0001
Evolution de l'activité de la maladie (BDCAF)		
Score BDCAI		
n ^a	102	104
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET) ^b	-0,4 (0,20)	-0,9 (0,20)
IC bilatéral à 95 % ^b	-0,8 ; 0,0	-1,3 ; -0,5
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %) ^b	-	-0,5 (-1,0 ; 0,0)
p-value ^b	-	0,0335
Perception du patient de l'activité de la maladie		
n ^a	102	104
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET) ^b	-0,7 (0,18)	-1,7 (0,18)
IC bilatéral à 95 % ^b	-1,0 ; -0,3	-2,0 ; -1,3

¹¹ Un nombre moyen d'ulcères quotidien a été calculé en divisant l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 (AUC_{W0-12}) par 84 jours. Il est ainsi rapporté respectivement dans le groupe placebo et dans le groupe aprémilast un nombre de 2,64 et 1,54 ulcères.

Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %)b	-	-1,0 (-1,4 ; -0,6)
p-valueb	-	< 0,0001
Perception du médecin de l'activité de la maladie		
na	102	104
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET)b	-0,7 (0,17)	-1,6 (0,17)
IC bilatéral à 95 %b	-1,0 ; -0,4	-2,0 ; -1,3
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %)b	-	-0,9 (-1,3 ; -0,5)
p-valueb	-	< 0,0001
Maintien de la réponse complète entre la semaine 6 et la semaine 12		
Nombre (%) de patients avec une réponse complète à la semaine 6 ayant perduré à la semaine 12	5 (4,9)	31 (29,8)
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence non ajustée des proportions (%)	-	25,0
Différence ajustée des proportions (%) ^a	-	25,1
IC bilatéral à 95 % pour la différence ajustée ^a	-	15,5 ; 34,6
p-value	-	< 0,0001
Délai d'apparition des réponses complètes		
Médiane (semaines)	2,1	8,1
HR, IC à 95%		2,400 [1,692 ; 3,405],
p-value		p<0,0001
Pourcentage de patients ayant une réponse complète pour les ulcères oraux à la semaine 12		
Nombre (%) de patients avec une réponse complète à la semaine 12	23 (22,3)	55 (52,9)
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence non ajustée des proportions (%)	-	30,6
Différence ajustée des proportions (%) ^a	-	30,6
IC bilatéral à 95 % pour la différence ajustée ^a	-	18,1 ; 43,1
p-value	-	< 0,0001
Qualité de vie selon le score		
Patients		
Qualité de vie (score BQ-DL)		
Différence entre l'inclusion et la semaine 12 (LOCF)		
Moyenne (SD)	-0,73 (5,981)	-3,38 (6,377)
Médiane (Min ; Max)	-1,00 (-18,0 ; 29,0)	-1,50 (-25,0 ; 14,0)
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET)b	-0,5 (0,66)	-3,5 (0,67)
IC bilatéral à 95 % ^b	-1,8 ; 0,8	-4,8 ; -2,2
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %)b	-	-3,0 (-4,5 ; -1,4)
p-value	-	0,0003

a. Patients avec une évaluation de la douleur à l'inclusion b. Basé sur un modèle d'analyse de la covariance pour la différence avec l'inclusion, avec comme facteurs le groupe de traitement, le sexe et la région d'origine, et comme covariable le score de douleur à l'inclusion

En l'absence de différence statistiquement significative sur le 8^{ème} critère à savoir la proportion de patients ayant une réponse complète pour les ulcères génitaux à la semaine 12, la séquence hiérarchique a été arrêtée. Ainsi aucune conclusion ne peut être tirée sur les autres critères, ceux-ci ne seront pas décrits.

7.1.2 Etude de Phase II – BCT-001

Référence	Étude de Phase II, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles, suivie d'une phase de traitement actif, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast (CC-10004) dans le traitement des patients atteints de la Maladie de Behçet active
Clinicaltrials.gov	NCT00866359
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprémilast versus placebo chez les patients atteints d'ulcères oraux de la Maladie de Behçet active.
Type de l'étude	Etude de phase II, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 23 octobre 2009 Date du dernier patient évalué : 08 mai 2012 Etude conduite dans 6 centres : 3 centres en Turquie et 3 centres aux Etats-Unis
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patient (homme ou femme) âgé de 18 ans et plus - diagnostic de la Maladie de Behçet selon les critères de l'International Study Group (ISG)³ - Maladie de Behçet active concernant les ulcères oraux et/ou génitaux dans les 28 jours précédant la visite de sélection, que ces ulcères soient traités ou non au moins 2 ulcères oraux à la visite d'inclusion (randomisation J1) - paramètres biologiques avec notamment : (Hb > 9g/dl), GB ≥ 3.10⁹/L à ≤14.10⁹/L, plaquette ≥ 100. 10⁹/L, créatinine ≤ 1,5 mg/dl, bilirubine ≤ 2,0 mg/dl, ASAT et ALAT ≤ 1,5xLSN (limite supérieure de la normale).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - atteinte d'un organe majeur dans les 12 mois précédant l'inclusion (les patients présentant une atteinte oculaire légère ne nécessitant pas un traitement systémique immunosuppresseur pouvaient être inclus. Les patients avec une atteinte articulaire pouvaient aussi être inclus) - patient ayant reçu un traitement immunomodulateur ou des corticoïdes locaux avant la visite de randomisation sauf après une période réfractaire de : <ul style="list-style-type: none"> - 10 jours pour l'azathioprine, la colchicine et le mycophénolate mofétil - 2 semaines pour les corticoïdes locaux - 4 semaines pour les traitements immunosuppresseurs non-biologiques (corticoïdes systémiques >10 mg/jour de prednisone ou équivalent ; corticoïdes systémiques à dose inférieure mais non stable sur les 4 dernières semaines ; cyclosporine ; méthotrexate ; cyclophosphamide ; thalidomide ou dapsone) - 12 semaines pour l'hydroxychloroquine, l'adalimumab, l'infliximab ou l'étanercept - 12 mois pour le rituximab - patient recevant des corticoïdes par voie oculaire ; - patient avec des antécédents d'épisodes infectieux récurrents ou chroniques, une tuberculose latente ou une infection aiguë active. <p><i>A noter que les patients recevant de basse doses de corticoïdes systémiques (≤10 mg/j) étaient autorisés durant l'étude, si la dose était stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation.</i></p>
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection (jusqu'à 90 jours avant la randomisation) - une période de 12 semaines en double aveugle contrôlée versus placebo après randomisation (J1-J85), - une période de 12 semaines de traitement actif en ouvert (J85-J169) - une période de 4 semaines de suivi post-traitement observationnelle (J169-197).

	<p>Le diagramme illustre le calendrier de l'étude clinique. Il est divisé en quatre phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase de sélection jusqu'à 90 jours : de -90 à 1 jour. Phase de traitement contrôlée versus placebo en double-aveugle 12 semaines : de 15 à 85 jours. Phase de traitement actif en ouvert 12 semaines : de 99 à 169 jours. Phase de suivi post-traitement observationnelle 4 semaines : de 169 à 197 jours. <p>Le schéma de traitement est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> Période de titration : de 15 à 43 jours. Aprémilast 30 mg 2 fois par jour : de 43 à 85 jours. Aprémilast 20 mg 2 fois par jour (dose réduite) : de 85 à 169 jours. Placebo / Placebo « dose réduite » : de 15 à 85 jours. Aprémilast 30 mg 2 fois par jour : de 99 à 169 jours. Aprémilast 20 mg 2 fois par jour (dose réduite) : de 169 à 197 jours.
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe aprémilast</p> <ul style="list-style-type: none"> - OTEZLA (aprémilast) 30 mg, par voie orale, deux fois par jour après une phase de titration de 5 à 7 jours avec escalade des doses <p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, par voie orale, deux fois par jour. <p>A partir de la 12^{ème} semaine, les patients du groupe placebo pouvaient bénéficier du traitement actif. Une deuxième phase de titration avait alors lieu.</p> <p>A noter qu'une réduction de dose à 20 mg 2 fois par jour (posologie hors-AMM) était permise en cas d'intolérance des patients de la dose de 30 mg 2 fois par jour (posologie de l'AMM), une fois au cours de l'étude.</p> <p>Les traitements analgésiques étaient autorisés durant l'étude mais devaient être interrompu 24h avant les visites pour évaluation de la douleur liée aux ulcères oraux. Les traitements systémiques de la Maladie de Behçet n'étaient pas autorisés (corticoïdes locaux ou systémiques, colchicine, azathioprine, cyclosporine, hydroxychloroquine, méthotrexate, cyclophosphamide, thalidomide, dapsone et/ou etanercept).</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le critère de jugement principal d'efficacité était le nombre d'ulcères oraux à la semaine 12.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec une réponse complète (disparition de l'ensemble des ulcères oraux) ou partielle (réduction au moins 50% des ulcères oraux) - Variation par rapport à la valeur d'inclusion de la douleur liée aux ulcères oraux évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) - Aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux, génitaux, oraux+génitaux entre l'inclusion et J85 - Variation du nombre total d'ulcères oraux, génitaux, oraux+génitaux entre J1 et la J85 - Variation par rapport à la valeur d'inclusion de la douleur liée aux ulcères génitaux évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) - Variation par rapport à la valeur d'inclusion de l'activité de la maladie évaluée par le <i>Behçet Disease Activity Index</i> (BDCAI)
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence de traitement de 0,65 ulcères oraux en moyenne, d'après les résultats préliminaires de l'étude de Melikoglu et al., 2005¹² sur les traitements disponibles pour la Maladie de Behçet avec une puissance de 90 % et un taux d'abandon de l'étude estimé à 20 % le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 78 patients par groupe (soit 156 patients au total).</p>

¹² Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005;32(1):98-105.

	<p>Une analyse intermédiaire était prévue initialement dans le protocole, lorsque 70% des patients randomisés, avaient été évalués à la semaine 12 ou avaient interrompu prématurément l'étude.</p> <p>Au total, 111 patients seulement ont été randomisés (après l'ajout de 6 mois supplémentaires de recrutement), ce qui permettait de détecter une différence entre les groupes de traitement avec une puissance de 80 %.</p> <p>Seule une analyse a été réalisée considérée comme l'analyse finale (l'analyse intermédiaire prévue initialement sur le critère de jugement principal n'as pas été conduite).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critères de jugement principal</u></p> <p>Le critère de jugement principal d'efficacité était le nombre d'ulcères oraux à la semaine 12. Le résultat a été comparé entre les groupes de traitement aprémilast et placebo en utilisant un test paramétrique de covariance (ANCOVA), en considérant une différence significative à 5% et avec comme variable le traitement reçu et le sexe, ainsi que le nombre d'ulcères oraux à l'inclusion comme co-variable. Les moyennes et les erreurs-types des paramètres ainsi que leur différence ont été estimées par la méthode des moindres carrés issue du modèle, ainsi que les intervalles de confiance à 95% des valeurs obtenues. L'analyse principale a été conduite sur la population ITT.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <p>Aucune mesure particulière de contrôle de l'inflation du risque α en raison de la multiplicité des comparaisons n'a été prise dans cette étude. Les résultats sur les critères de jugements secondaires sont exploratoires.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Les analyses d'efficacité ont été menées dans les populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population ITT (<i>intent-to-treat</i>)</u> : définie par l'ensemble des patients randomisés, selon le groupe de randomisation (groupe aprémilast ou groupe placebo) et ayant reçu au moins une dose de traitement. - <u>Population <i>per protocol</i></u> : définie par l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation du nombre d'UO après l'inclusion, ainsi qu'aucune déviation majeure au protocole durant la phase contrôlée de 12 semaines. <p>Les analyses de tolérance ont été menées dans les populations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Safety population</u> : définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et selon le traitement qu'ils ont effectivement reçu (aprémilast ou placebo). - <u>Population AAS (<i>apremilast subjects as treated</i>)</u> : définie par l'ensemble des patients ayant effectivement reçu l'aprémilast lors de la phase contrôlée de 12 semaines ou après le switch en ouvert des patients traités initialement par placebo.

Résultats :

► **Effectifs**

Au total, 111 patients ont été inclus dans l'étude et ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir :

- l'aprémilast 30 mg 2x/j, par voie orale (n=55 patients)
- le placebo 2x/j par voie orale (56 patients)

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes.

L'âge moyen des patients était de 34,5 ans (environ 70% des patients étaient dans la tranche < 40 ans) et il s'agissait majoritairement de femmes (69,4 %). L'ancienneté médiane de la maladie était de 3,9 ans.

Tous les patients avaient des ulcères oraux actifs à l'inclusion, 88,3 % des patients avaient des antécédents d'ulcères génitaux et pour 38,7 % des patients ils étaient actifs au moment de l'inclusion. Les patients avaient de même des antécédents de manifestations cutanées (95,5 %), d'atteintes articulaires telles que des arthralgies (64,0 %) ou de l'arthrite (31,5 %), d'uvéites (16,2%) avec 21,4% dans le groupe placebo *versus* 10,9% dans le groupe aprémilast. Les antécédents d'atteinte gastro-intestinale, oculaire, neurologique ou vasculaire étaient par ailleurs minimes.

Environ la moitié des patients (52,2%) de la population incluse a reçu antérieurement de la colchicine et 13,5% des patients ont reçu un traitement immunomodulateur dont 12,6% de l'azathioprine.

Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude BCT-001

Caractéristiques démographiques	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)	Total (N=111)
Age (ans)			
Moyenne (SD)	34,7 (10,97)	34,3 (9,11)	34,5 (10,05)
Médiane (Min ; Max)	34,0 (18, 64)	34,0 (19, 59)	34,0 (18, 64)
< 65	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Sexe, n (%)			
Homme	18 (32,1)	16 (29,1)	34 (30,6)
Femme	38 (67,9)	39 (70,9)	77 (69,4)
Origine géographique, n (%)			
Turquie	53 (94,6)	50 (90,9)	103 (92,8)
Etats-Unis	3 (5,4)	5 (9,1)	8 (7,2)
Poids (kg)			
Moyenne (SD)	68,71 (12,517)	67,28 (12,167)	68,00 (12,310)
IMC, (kg/m ²)			
Moyenne (SD)	26,32 (4,739)	26,01 (4,487)	26,17 (4,598)
Tabagisme ^a , n (%)			
Tabagisme actif	7 (12,5)	12 (21,8)	19 (17,1)
Ancien fumeur	10 (17,9)	7 (12,7)	17 (15,3)
Non-fumeur	39 (69,6)	36 (65,5)	75 (67,6)

Tableau 6. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'étude BCT-001

Histoire de la Maladie de Behçet	Placebo (N=56)	APR 30 BID (N=55)	Total (N=111)
Durée de la maladie (ans)			
N	56	55	111
Moyenne (SD)	5,72 (6,084)	4,92 (3,982)	5,33 (5,143)
Médiane (Min ; Max)	2,97 (0,0 ; 29,6)	4,44 (0,0 ; 16,4)	3,90 (0,0 ; 29,6)
Manifestations cliniques antérieures, n (%)			
Ulcères génitaux	48 (85,7)	50 (90,9)	98 (88,3)
Actifs à l'inclusion	25 (44,6)	18 (32,7)	43 (38,7)
Lésions cutanées (hors ulcères oraux et génitaux)	53 (94,6)	53 (96,4)	106 (95,5)
Actives à l'inclusion	50 (89,3)	49 (89,1)	99 (89,2)
Troubles articulaires			
Arthralgie	37 (66,1)	34 (61,8)	71 (64,0)
Active à l'inclusion	32 (57,1)	27 (49,1)	59 (53,2)
Arthrite	16 (28,6)	19 (34,5)	35 (31,5)
Active à l'inclusion	11 (19,6)	11 (20,0)	22 (19,8)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées/Vomissements/Douleurs abdominales	2 (3,6)	2 (3,6)	4 (3,6)
Actifs à l'inclusion	2 (3,6)	1 (1,8)	3 (2,7)
Diarrhées/Saignements	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (2,7)
Actifs à l'inclusion	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (2,7)
Manifestations oculaires			
Uvéite antérieure, uvéite postérieure ou présence de cellules dans l'humeur vitrée	12 (21,4)	6 (10,9)	18 (16,2)
Active à l'inclusion	0	0	0
Vascularite rétinienne confirmée par un ophtalmologue	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (1,8)
Active à l'inclusion	0	0	0
Manifestations neurologiques	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (1,8)
Actives à l'inclusion	0	0	0
Atteinte vasculaire majeure	0	1 (1,8)	1 (0,9)
Active à l'inclusion	0	0	0

► Critères de jugement principal : le nombre moyen d'ulcères oraux à la semaine 12

L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité a montré que le nombre moyen d'ulcères oraux à la semaine 12 était significativement plus faible dans le groupe apremilast avec 0,4 (0,28) par rapport au groupe placebo 2,0 (0,28) soit une différence moyenne de - 1,6 ; IC 95 % : [- 2,4 ; - 0,9] ; p<0,0001, population ITT).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, l'analyse des autres critères secondaires d'efficacité est considérée comme exploratoire. Ces critères de jugement secondaires sont décrits ci-après à titre informatif :

- Proportion de patients avec une réponse complète ou partielle à la semaine 12 :
A la semaine 12, le nombre de patients ayant une réponse complète rapporté était de 70,9 % dans le groupe de patients traités par aprémilast et de 28,6 % dans le groupe de patients traités par placebo et ceux ayant une réponse partielle (89,1 % vs. 50,0 %).
- Variation par rapport à la valeur d'inclusion de la douleur liée aux ulcères oraux évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) à la semaine 12 :
A la semaine 12, une diminution de la douleur dans les deux groupes de traitement a été rapportée de (- 44,7±24,30 mm) dans le groupe aprémilast et dans le groupe placebo de (- 16,0±32,54 mm).
- Aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux, génitaux, oraux+génitaux entre l'inclusion et J85
L'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 (AUC_{W0-12}) était respectivement de 59,90±93,53 UO pour le groupe aprémilast et de 155,48±96,058 UO x jour pour le groupe placebo.
L'aire sous la courbe du nombre d'ulcères génitaux n'a pas été évaluée compte tenu du trop faible nombre d'ulcères génitaux.
L'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux+génitaux entre l'inclusion et la semaine 12 (AUC_{W0-12}) était de 65,79±108,037 ulcères x jour pour le groupe aprémilast et de 193,95±161,492 ulcères x jour pour le groupe placebo.
- Activité de la maladie – BSAS (ou BD-MDHAQ)
A la semaine 12, une diminution de 21,19 points du score était observée dans le groupe aprémilast, comparé à une diminution de 5,98 points dans le groupe placebo.

Les résultats des analyses post-hoc ne sont pas décrits en raison de leur faible niveau de preuve.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée au cours des deux études en double aveugle BCT-002 et BCT-001. Dans l'étude BCT-002, de phase III, la qualité de vie a été évaluée sur une échelle spécifique de qualité de vie BD-QoL¹³ en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Cette échelle a été spécifiquement développée dans le cadre de la maladie de Behçet. Elle comporte 30 items auquel le patient répond (auto-évaluation). Le BD-QoL mesure les restrictions auxquelles le patient fait face dans ses activités quotidiennes ainsi que son état émotionnel quant à ces restrictions. Le score qui résulte de ce questionnaire est compris entre 0 et 30, un score élevé indiquant que la Maladie de Behçet provoque un retentissement important sur la qualité de vie du patient.

Les autres évaluations de la qualité de vie ont inclus des échelles de qualité de vie générales ou spécifiques (SF-36...) en tant que critères de jugement secondaires non hiérarchisés ou de critères exploratoires et ne seront par conséquent pas détaillées

Concernant l'étude BCT-002, la variation des scores de l'échelle d'autoévaluation BD-QoL à 12 semaines a été statistiquement significative en faveur du groupe améprilast par rapport au placebo. (cf. tableau ci-après). Toutefois il est à noter qu'aucun objectif n'avait été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori.

¹³ Le questionnaire de qualité de vie BD-QoL a été développé par Gilworth *et al.*, 2004(13) et consiste en une série de 30 items auquel le patient répond de façon autonome. Le BD-QoL mesure les restrictions auxquelles le patient fait face dans ses activités quotidiennes ainsi que son état émotionnel quant à ces restrictions. Le score qui résulte de ce questionnaire est compris entre 0 et 30, un score élevé indiquant que la Maladie de Behçet provoque un retentissement important sur la qualité de vie du patient.

Tableau 7. Qualité de vie associé à la Maladie de Behçet à la semaine 12 (population ITT, LOCF)

Visite / Score	Placebo (N = 103)	APR 30 BID (N = 104)
n ^a	103	104
Inclusion		
Moyenne (SD)	11,24 (8,157)	10,22 (8,245)
Médiane (Min ; Max)	12,00 (0,0 ; 29,0)	8,00 (0,0 ; 28,0)
Semaine 12 (LOCF)		
Moyenne (SD)	10,51 (8,966)	6,84 (7,152)
Médiane (Min ; Max)	9,00 (0,0 ; 30,0)	4,00 (0,0 ; 28,0)
Différence entre l'inclusion et la semaine 12 (LOCF)		
Moyenne (SD)	-0,73 (5,981)	-3,38 (6,377)
Médiane (Min ; Max)	-1,00 (-18,0 ; 29,0)	-1,50 (-25,0 ; 14,0)
Estimation de la moyenne par la méthode des moindres carrés (ET) ^b	-0,5 (0,66)	-3,5 (0,67)
IC bilatéral à 95 % ^b	-1,8 ; 0,8	-4,8 ; -2,2
Comparaison entre les traitements (Aprémilast – Placebo)		
Différence des moyennes estimées (IC 95 %) ^b	-	-3,0 (-4,5 ; -1,4)
p-value ^b	-	0,0003

a. Patients avec une évaluation de la douleur à l'inclusion

b. Basé sur un modèle d'analyse de la covariance pour la différence avec l'inclusion, avec comme facteurs le groupe de traitement, le sexe et la région d'origine, et comme covariable le score BD-QoL à l'inclusion

Compte tenu du caractère purement exploratoire des résultats de l'étude BCT-001, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée et ces résultats ne sont pas détaillés.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de Phase III – BCT-002

► Durant la phase contrôlée versus placebo (12 semaines)

La proportion de patients ayant eu au moins 1 EI a été de 78,8 % dans le groupe aprémilast et de 71,8 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés durant cette phase de l'étude (avec une fréquence >5% dans un des groupes) sont rapportés dans le tableau ci-après. Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux (55,8 % du groupe aprémilast *versus* du groupe placebo 39,8 %), d'infections (31,7 % *versus* 25,2 %), et de troubles du système nerveux central (23,1% *versus* 18,4%).

La majorité des EI étaient d'intensité légère 40,4 % (42/104) ou modérée 32,7% (34/104).

Tableau 8. EI les plus fréquents (>5% dans un des groupes) survenus pendant la phase de traitement contrôlée (population de tolérance)

Terme préférentiel	Placebo (N = 103) n (%)	APR 30 BID (N = 104) n (%)
Tout EI	74 (71,8)	82 (78,8)
Diarrhée	21 (20,4)	43 (41,3)
Nausée	11 (10,7)	20 (19,2)
Céphalée	11 (10,7)	15 (14,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (4,9)	12 (11,5)
Douleur abdominale supérieure	2 (1,9)	9 (8,7)
Vomissement	2 (1,9)	9 (8,7)
Douleur dorsale	6 (5,8)	8 (7,7)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	5 (4,9)	7 (6,7)
Arthralgie	3 (2,9)	6 (5,8)

La proportion d'événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement a été de 2,9 % (3/104) dans le groupe aprémilast et 4,9 % (5/103) dans le groupe placebo.

L'incidence des EIG a été comparable dans les deux groupes de traitement : 3 patients (2,9%) dans le groupe aprémilast versus 4 patients (3,9%) dans le groupe placebo. Dans le groupe aprémilast, il s'agissait : d'une aggravation de la Maladie de Behçet, d'une migraine et d'une lésion des tissus mous. Dans le groupe placebo, il s'agissait : d'une dermatose neutrophilique aigue fébrile, d'un érythème polymorphe, d'une infection génitale, d'une infection génitale fongique, d'une ulcération de la bouche et d'une lésion cutanée.

► Durant la phase de traitement actif en ouvert (52 semaines)

Durant la phase de traitement actif en ouvert, 160 patients (85,6 %) ont déclaré avoir eu un EI dont 17 patients (9,1 %) un EIG. Dans l'ensemble, les EI observés étaient comparables avec ceux observés pendant la phase contrôlée dans le groupe aprémilast. Il s'agissait principalement (avec une fréquence >10%) de diarrhées (39,6%), de céphalées (20,3%), de nausées (19,3%), d'infections des voies supérieures (13,9%), de douleur abdominale supérieure (10,7%) et d'infections virales des voies respiratoires supérieures (10,7%).

Des EI ont conduit à l'arrêt du traitement chez 15 patients au cours de cette période, principalement liés aux nausées et à une aggravation de la maladie de Behçet (avec 2 cas pour chacun de ces EI).

Tableau 9. Intensité des EI les plus fréquents (>5%) survenus pendant la phase de traitement contrôlé et la phase de traitement actif

Terme privilégié	Phase de traitement contrôlé APR30 (N=104)			Phase de traitement actif en ouvert APR30 (N=180)		
	Faible n (%)	Modéré n (%)	Sévère n (%)	Faible n (%)	Modéré n (%)	Sévère n (%)
Nombre total de patients ayant présenté ≥ 1EI	42 (40,4)	34 (32,7)	6 (5,8)	59 (31,6)	80 (42,8)	21 (11,2)
Nausée	13 (12,5)	4 (3,8)	3 (2,9)	22 (11,8)	10 (5,3)	4 (2,1)
Diarrhée	28 (26,9)	15 (14,4)	0	51 (27,3)	20 (10,7)	3 (1,6)
Céphalée	8 (7,7)	5 (4,8)	2 (1,9)	21 (11,2)	15 (8,0)	2 (1,1)
Douleur dorsale	4 (3,8)	4 (3,8)	0	9 (4,8)	6 (3,2)	1 (0,5)
Vomissement	5 (4,8)	3 (2,9)	1 (1,0)	10 (5,3)	3 (1,6)	1 (0,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (9,6)	2 (1,9)	0	16 (8,6)	10 (5,3)	0
Douleur abdominale supérieure	8 (7,7)	1 (1,0)	0	17 (9,1)	3 (1,6)	0
Infection virale des voies respiratoires supérieures	5 (4,8)	2 (1,9)	0	17 (9,1)	3 (1,6)	0
Arthralgie	4 (3,8)	2 (1,9)	0	13 (7,0)	5 (2,7)	0
Insomnie	1 (1,0)	0	0	8 (4,3)	4 (2,1)	0
Douleur abdominale	2 (1,9)	2 (1,9)	0	8 (4,3)	4 (2,1)	0

Durant cette période, dans le groupe exposé à l'aprémilast, parmi les 17 événements indésirables graves (EIG), il est à noter que deux cancers ont été rapportés : un cancer du sein considéré comme non lié au traitement et un cancer de l'endomètre considéré comme potentiellement lié au traitement par l'investigateur. Par ailleurs, un cas de tuberculose ganglionnaire et un cas de zona ont été considérés comme pouvant être lié au traitement par l'investigateur.

Aucun décès n'est survenu durant l'étude BCT-002.

7.3.1.2 Etude de Phase II – BCT-001

► Durant la phase contrôlée versus placebo (12 semaines)

La proportion de patients ayant au moins 1 EI au cours de cette phase a été de 89,1 % dans le groupe aprémilast et de 89,3 % des patients du groupe placebo.

Les EI étaient rapportés plus fréquemment dans le groupe aprémilast et étaient principalement les maux de tête (47,3 % des patients du groupe aprémilast et 44,6 % des patients du groupe placebo), les nausées (40,0 % versus 17,9 %), une aggravation de la Maladie de Behçet (21,8 % versus 48,2 %), des diarrhées (21,8 % versus 3,6 %) et des vomissements (16,4% versus 1,8%).

L'incidence des EIG était comparable dans les deux groupes (2 patients dans le groupe aprémilast et 3 patients dans le groupe placebo).

Il y a eu un EI de grade 4 (dylplégie) et la majorité des EI étaient de grades 1 et 2 dans les deux groupes.

Au total, 4 (7,3%) patients dans le groupe aprémilast et 5 (8,9%) patients dans le groupe placebo ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les 5 patients du groupe placebo ont eu une aggravation de leur Maladie de Behçet, des nausées ont été l'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement pour 2 patients du groupe aprémilast.

■ Durant la phase de traitement actif en ouvert (12 semaines)

Durant la phase ouverte de traitement actif, 89 patients (89%) ont déclaré avoir eu un EI dont 6 patients (6%) un EIG et 8 patients (8%) ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Dans l'ensemble, les EI observés étaient comparables avec ceux observés pendant la phase contrôlée dans le groupe aprémilast (maux de tête, nausées, diarrhées, vomissements).

Aucun décès n'est survenu durant l'étude BCT-001.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un plan de gestion des risques (version 13.0) daté du 14 février 2020 rapporte les risques suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Comportements et idées suicidaires - Événement indésirable grave : dépression
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Vascularite - Développement de cancers - Événements indésirables grave : nervosité et anxiété - Infections graves dont infections opportunistes et transmission d'infections via les vaccins vivants - Événements cardiaques majeurs et tachycardie/arythmie - Risque de mort embryo-foetale et développement fœtal retardé (ossification réduite et diminution du poids fœtal) chez les femmes enceintes exposées à l'aprémilast
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance à long terme

Un plan de pharmacovigilance avec des activités additionnelles dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, en plus des activités de pharmacovigilance de routine, comprend :

- Un registre Allemand sur le psoriasis pour collecter des données de sécurité et d'efficacité à long terme en utilisation courante (registre PsoBest).
- Un registre Anglais sur le rhumatisme psoriasique pour collecter des données de sécurité et l'incidence des événements indésirables d'intérêt particulier pouvant survenir avec l'aprémilast (registre BSRBR-PsA).
- Une base de données Anglaise sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique au Royaume-Uni (CPRD UK) pour identifier tous les événements indésirables d'intérêt particulier ainsi que la tolérance à long terme survenant avec l'aprémilast et les comparer à la population de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique étant traités par d'autres molécules par voie orale ou par voie injectable.

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données internationales de pharmacovigilance transmises par le laboratoire couvrent la période du 21 mars 2018 au 20 mars 2019 (PSUR n°9 du 22 mai 2019).

Le RCP d'OTEZLA a été mis à jour pendant la période couverte par ce PSUR afin d'inclure dans la section 4.8 du RCP les effets indésirables « angioœdème » (fréquence indéterminée) et « urticaire » (peu fréquent), suite à une recommandation du PRAC concernant le PSUR n°8.

Quatre signaux ont été évalués durant la période couverte par le PSUR n°9 du 22 mai 2019 :

- Néphrite tubulo-interstitielle
- Réaction cutanée d'intensité sévère (SCARs)
- Troubles de la perception
- Lésion hépatique induite par un médicament (DILI)

Les trois premiers signaux (néphrite tubulo-interstitielle, réaction cutanée d'intensité sévère ou troubles de la perception) ont été identifiés suite à l'évaluation du PSUR n° 7 (requête du PRAC). Les analyses conduites n'ont pas retrouvé d'éléments permettant d'associer un traitement par aprémilast à la survenue de ces effets indésirables. Ces signaux ont été réfutés et considérés comme clos. Aucune modification de l'information du produit ou de la stratégie de minimisation des risques n'a été recommandée.

Le dernier signal (Lésion hépatique induite par un médicament (DILI)) a été identifié via l'analyse des données d'EudraVigilance et les circuits de remontées de signaux de tolérance internes au laboratoire. Aucune modification de l'information du produit ou de la stratégie de minimisation des risques n'a été recommandée.

Aucune nouvelle information sur les risques importants identifiés ou les risques potentiels identifiés dans le plan de gestion des risques n'a conduit à apporter des propositions de modification des mesures de minimisation des risques, durant la période couverte par ce PSUR.

7.3.4 Données issues du RCP

Cf. RCP :

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

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'aprémilast dans la MB sont la diarrhée (41,3 %), les nausées (19,2 %), les céphalées (14,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (11,5 %), les douleurs abdominales supérieures (8,7 %), les vomissements (8,7 %) et les douleurs dorsales (7,7 %) et sont pour la plupart d'intensité légère à modérée.

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

Des réactions d'hypersensibilité sont observées peu fréquemment (voir rubrique 4.3 du RCP).

[...]

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 signalés 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 du RCP).

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 PSOR traités par l'aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'aprémilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par l'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 l'aprémilast pendant 52 semaines était de 0,52 kg. Au total, 11,8 % des patients recevant l'aprémilast ont observé une perte de poids de 5 à 10 %, tandis que 3,8 % des patients recevant l'aprémilast ont observé une perte de poids supérieure à 10 %. Aucun de ces patients n'a eu de conséquences cliniques manifestes à la suite d'une perte de poids. Aucun des patients n'a abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable de la diminution du poids.

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

Comparativement au RCP soumis lors de la demande d'inscription dans le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, les données de pharmacovigilance évaluées au cours de ces dernières années ont contribué à faire évoluer la section 4.8 « effets indésirables » du RCP.

Ainsi, les infections des voies respiratoires supérieures et les céphalées sont passés de « fréquent » à « très fréquent », la dépression a été ajoutée comme étant un événement « fréquent », l'urticaire et les hémorragies gastro-intestinales ont été ajoutées comme événements « peu fréquents » ainsi que l'angioedème dont la fréquence est « indéterminée ».

07.4 Résumé & discussion

La spécialité OTEZLA (aprémilast) 10 mg, 20 mg, 30 mg en comprimé pelliculé, a obtenu en avril 2020 l'extension de son AMM à l'indication suivante : « Otezla est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique ».

Le laboratoire **sollicite le remboursement dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM à savoir** : « OTEZLA est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique et pour lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée ».

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, **la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.**

Les données d'efficacité et de tolérance fournies à l'appui de cette demande sont issues principalement de 2 études multicentriques, comparatives *versus* placebo, randomisées, en groupes parallèles, avec une période en double-aveugle de 12 semaines :

- une étude de phase III (BCT-002) réalisée chez 207 patients adultes atteints de la Maladie de Behçet (MB) ayant eu au moins 3 ulcères buccaux dans l'année précédant l'étude et ayant au début de l'étude au moins 2 ulcères oraux à la visite de sélection, et au moins 2 ou 3 ulcères oraux à la visite de randomisation. Ces patients devaient avoir été traités par au moins un traitement non biologique de la maladie de Behçet et être éligibles à un traitement systémique et ;
- une étude de phase II (BCT-001) réalisée chez 111 patients adultes atteints de la Maladie de Behçet ayant au moins 2 ulcères oraux à la visite d'inclusion.

La période de double aveugle de 12 semaines *versus* placebo était suivie d'une période d'extension ouverte avec traitement actif (aprémilast) de 52 semaines dans l'étude BCT-002 et de 12 semaines dans l'étude BCT-001.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude de phase III BCT-002, 207 patients ont été randomisés pour recevoir soit l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (n = 104), soit un placebo (n = 103). Les patients inclus étaient atteints de la maladie de Behçet avec au moins 2 ulcères buccaux à la visite de sélection, et au moins 2 ulcères buccaux à la visite de randomisation, et sans atteinte d'organes majeurs (pulmonaire, vasculaire, gastro-intestinale, SNC, ou oculaire). Le nombre moyen d'aphtes buccaux au début de l'étude était respectivement de 4,2 et de 3,9 dans les groupes aprémilast et placebo. Les patients inclus ont été précédemment traités par au moins un traitement non biologique de la Maladie de Behçet et étaient éligibles à un traitement systémique. Parmi les traitements reçus antérieurs (dans les 30 jours précédant l'inclusion) figurent la colchicine pour environ la moitié des patients (52,7 %). L'âge des patients était en moyenne de 40 ans (19-72) et la durée moyenne de la maladie était de 6,84 ans.

L'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux entre l'inclusion et la semaine 12 (AUC_{W0-12}), critère de jugement principal, a été significativement plus faible dans le groupe aprémilast que dans le groupe placebo, respectivement 129,54 (15,943) *versus* 222,14 (15,886), soit une différence entre les deux groupes de -92,60 IC95% [-130,59 ; -54,60] ; $p < 0,0001$).

La supériorité de l'aprémilast par rapport au placebo a aussi été démontrée sur 7 des 13 critères secondaires hiérarchisés :

- douleur associée aux ulcères oraux : à la semaine 12, une diminution de la douleur par rapport à l'inclusion a été rapportée dans les deux groupes de traitement, en faveur du groupe aprémilast : (- 40,7±3,34 mm) vs. (- 15,9 ±3,31 mm) soit une différence de -24,8, IC_{95%} : [-32,8 ; -16,8], $p < 0,0001$;
- activité de la maladie évaluée par le score Behçet's Syndrom Activity Score (BSAS)¹⁴ : après 12 semaines, une amélioration en faveur de l'aprémilast concernant l'activité de la maladie évaluée par le BSAS a été rapportée en faveur du groupe aprémilast : -17,35±1,79 vs. 5,41±1,77 soit une différence de - 11,94 IC_{95%} : [- 16,20 ; - 7,67], $p < 0,0001$;
- activité de la maladie évaluée par le score BDCAF¹⁵ : à la semaine 12, une amélioration de l'ensemble de ces scores en faveur de l'aprémilast a été rapportée pour les 3 composantes du BDCAF avec :
 - score BDCAI : différence de -0,5 (IC_{95%} : [- 1,0 ; 0,0], $p = 0,0335$) ;
 - perception du patient : différence de -1,0 (IC 95 % : [- 1,4 ; - 0,6], $p < 0,0001$) ;
 - perception du médecin : différence de -0,9 (IC 95 % : [- 1,3 ; - 0,5], $p < 0,0001$).
- maintien des réponses complètes à la semaine 6 ayant perduré à la semaine 12 : le pourcentage de patients avec une réponse complète (disparition totale des ulcères oraux) au traitement entre

¹⁴ Le *Behçet's Syndrom Activity Score* (BSAS) est une échelle comprenant 10 questions évaluant le nombre de nouveaux ulcères oraux et génitaux, les lésions cutanées, les affections gastro-intestinales, neurologiques, vasculaires et oculaires de la Maladie de Behçet, ainsi que le degré d'inconfort des patients. Le score total est compris entre 0 et 100, un score élevé indiquant une activité plus importante de la maladie. La différence minimale cliniquement pertinente pour ce score n'est pas connue.

¹⁵ Le *Behçet's Disease current activity form* (BDCAF) est un questionnaire développé par le Comité Scientifique International sur la Maladie de Behçet pour le suivi de routine des patients ainsi que pour les évaluations au sein des essais cliniques (Lawton *et al.*, 2004(11)). Le score couvre l'activité de la maladie avec une échelle de 12 points sur les 4 semaines précédant son évaluation et il comprend 3 composantes :

- Le *Behçet's Disease current activity index* (BDCAI), qui est la somme du score des 12 items du BDCAF, évaluant l'activité des ulcères oraux et génitaux, les lésions cutanées, les atteintes articulaires, gastro-intestinales, oculaires, nerveuses et vasculaires. Le score BDCAI est compris entre 0 et 12, un score élevé indiquant une activité plus importante de la maladie.
- La perception du patient de l'activité de la maladie, évaluée sur une échelle de 1 à 7, un score élevé indiquant une activité plus importante de la maladie
- La perception du médecin de l'activité de la maladie, évaluée sur une échelle de 1 à 7, un score élevé indiquant une activité plus importante de la maladie

De même que pour le score BSAS, il n'existe pas de différence minimale cliniquement pertinente pour les scores BDCAI et BDCAF.

la semaine 6 et la semaine 12 a été rapporté en faveur du groupe aprémilast : 29,8 % contre 4,9 % ($p < 0,0001$).

- délai d'apparition des réponses complètes : la médiane du délai d'apparition des réponses complètes était de 2,1 semaines dans le groupe aprémilast et de 8,1 semaines dans le groupe placebo, (HR=2,400, IC95 % : [1,692 ; 3,405], $p < 0,0001$).
- taux de réponses complètes à la semaine 12 : une proportion plus importante de patients a atteint une réponse complète à la semaine 12 dans le groupe aprémilast par rapport au groupe placebo (52,9 % contre 22,3 %, respectivement, $p < 0,0001$).
- qualité de vie : la variation des scores de l'échelle d'autoévaluation BD-QoL à 12 semaines a été respectivement de -0,5 (0,66) dans le groupe améprilast et de -3,5 (0,67) dans le groupe placebo, soit une différence de -3,0 (-4,5 ; -1,4), $p = 0,0003$.

La supériorité n'a pas été démontrée sur le 8^{ème} critère à savoir la proportion de patients avec une réponse complète pour les ulcères génitaux à la semaine 12. En l'absence de différence statistiquement significative sur ce critère, la séquence hiérarchique a été interrompue

Dans l'étude BCT-001 une diminution statistiquement significative du nombre moyen d'ulcères buccaux à la semaine 12 (critère de jugement principal) en faveur de l'aprémilast a été démontrée avec 0,4 (0,28) ulcères dans le groupe aprémilast versus 2,0 (0,28) ulcères dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,6 ulcères ; IC₉₅ % : [- 2,4 ; - 0,9] ; $p < 0,0001$, (population ITT).

Dans cette étude, les critères de jugement secondaires n'ont pas fait l'objet d'une gestion de l'inflation du risque alpha et ont donc un caractère exploratoire.

► Tolérance

Dans les deux études, les EI étaient rapportés plus fréquemment dans le groupe aprémilast que dans le groupe placebo et étaient principalement durant la phase de traitement contrôlée : les diarrhées (avec une fréquence de 41,3% dans l'étude BCT-002 % et 21,8% dans l'étude BCT-001), les nausées (19,2% et 40,0% respectivement), et les céphalées (14,4% et 47,3% respectivement). La majorité des EI étaient d'intensité légère (40,4% dans l'étude BCT-002 et 47,3% dans l'étude BCT-001) ou modérée (32,7% dans les deux études).

Il y a eu respectivement dans le groupe aprémilast, 3 EIG dans l'étude BCT-002 et 2 EIG dans l'étude BCT-001 durant la phase de traitement contrôlée.

Les principaux EI ayant conduit à l'arrêt du traitement dans les deux études étaient l'aggravation de la maladie de Behçet et les nausées.

Durant les phases de traitement actif en ouvert, les EI les plus fréquemment rapportés étaient semblables à ceux de la phase de traitement contrôlée. A noter, la survenue dans les groupes exposés à l'aprémilast d'un cancer de l'endomètre, un cas de tuberculose ganglionnaire et un cas de zona qui ont été considérés comme pouvant être liés au traitement par l'investigateur.

Aucun décès n'est survenu au cours de ces études.

► Discussion

La portée des résultats est à analyser au regard des éléments de discussion et réserves suivants :

- les deux études réalisées en double aveugle ont comparé l'aprémilast au placebo. En pratique en première intention le traitement systémique de référence est la colchicine disposant d'une AMM ou la corticothérapie générale et il existe d'autres molécules (hors-AMM) recommandés en cas d'échec à la colchicine dont la thalidomide qui dispose d'une RTU. Le choix du comparateur (placebo) est donc discutable ;
- la population de patients incluse dans ces deux études est hétérogène dans la mesure où : dans l'étude BCT-002 de phase III, les patients inclus avaient été traités au préalable pour les ulcères buccaux de la Maladie de Behçet par au moins 1 traitement non-biologique (corticoïdes locaux ou traitements systémiques [liste non exhaustive]) et étaient éligibles à un traitement systémique. La moitié de cette population incluse a été traitée antérieurement par de la colchicine. L'étude BCT-001 de phase II, ne comportait pas de critère d'inclusion concernant les traitements antérieurs de la MB et l'éligibilité ou non à un traitement systémique. La moitié de cette population incluse a été traitée antérieurement par de la colchicine (30 jours avant l'inclusion).

- aucune donnée spécifique chez les patients en échec, intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine n'est disponible (population de l'indication revendiquée par le laboratoire).
- les patients avec une atteinte d'organe majeur étaient exclus de l'étude BCT-002 de phase III ce qui limite la transposabilité des résultats de l'étude.
- l'aire sous la courbe d'ulcères oraux du nombre d'ulcères oraux (AUCW0-12) est le critère de jugement principal de l'étude BCT-002 de phase III dont le choix comme critère de jugement cliniquement pertinent est discutable.
- au vu des caractéristiques de l'évolution de la maladie (maladie récurrente), il est regrettable que les données d'efficacité de la phase contrôlée ne soit disponible que pour une durée de 12 semaines.
- les données de tolérance sont limitées dans la maladie de Behçet avec des données jusqu'à un suivi maximal de 16 mois. Il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment celui du développement de cancers (« risque potentiel important » identifié par les agences d'enregistrement dans le plan de gestion des risques).
- la maladie de Behçet étant une maladie multi-composante, avec pour les atteintes cutanéomuqueuses une forme souvent dite bipolaire, la Commission constate que l'efficacité de ce traitement ne se limite qu'au traitement des ulcères buccaux (indication de l'AMM).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance versus placebo, il est attendu un impact d'OTEZLA (aprémilast) sur la morbidité et la qualité de vie des patients atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet uniquement en deuxième intention lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

En conséquence, OTEZLA (aprémilast) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié partiellement couvert chez ces patients.

07.5 Programme d'études

Etudes prévues au PGR : voir paragraphe 8.2.3

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les médicaments utilisés dans la maladie de Behçet ont pour objectif de supprimer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications et l'altération des organes atteints. Le choix des médicaments dépendra de la gravité et de la fréquence des symptômes ainsi que des organes atteints¹⁶.

Les ulcères buccaux, sont un symptôme très fréquent de la maladie de Behçet, présent dans plus de 90% des cas et le plus souvent bipolaire, dont le traitement repose sur des traitements locaux à base d'anesthésiques locaux comme la lidocaïne (solution visqueuse), de chlorhexidine (bain de bouche) et de corticoïdes (par exemple clobétasol propionate en gel pour application locale) en première intention. L'hygiène bucco-dentaire est essentielle.

Lorsqu'un traitement systémique est nécessaire, la colchicine est le traitement de première intention recommandé en l'absence de contre-indication afin de prévenir la récurrence des aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux, à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. La corticothérapie générale peut être une option thérapeutique dans les formes récidivantes et en cas d'atteinte systémique.

Chez les patients réfractaires, le protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)² et les recommandations de l'EULAR⁴ préconisent pour le traitement des lésions cutanéomuqueuses sévères des traitements tels que l'azathioprine, le thalidomide (faisant l'objet d'une RTU), les anti TNF alpha, l'aprémilast ou l'ustekinumab. Toutes ces molécules sont actuellement utilisées hors-AMM (hormis l'aprémilast qui dispose désormais d'une AMM) et le thalidomide fait l'objet d'une RTU dans l'indication suivante : « Traitement des aphtoses sévères, y compris chez les patients HIV

¹⁶ Orphanet. La maladie de Behçet. Disponible sur : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Behcet-FRfrPub703v01.pdf | Juillet 2007

positifs et dans la maladie de Behçet, en cas d'échec aux traitements de 1^{ère} intention (traitements locaux et colchicine)⁹ ».

Place de OTEZLA (aprémilast) dans la stratégie thérapeutique :

OTEZLA (aprémilast) est un traitement de deuxième intention pour le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

De plus, compte tenu :

- d'une efficacité modeste démontrée versus placebo en particulier sur la réduction du nombre d'ulcères oraux après 12 semaines de traitement uniquement chez les patients sans atteinte d'organe majeur,
- d'une amélioration de la qualité de vie versus placebo, avec des difficultés pour interpréter la pertinence clinique de la quantité d'effet observée,
- de l'absence de données versus un comparateur actif, notamment la colchicine,
- de l'absence d'efficacité démontrée sur d'autres composantes de cette maladie (ex : ulcères génitaux),

la Commission de la Transparence considère que la place d'OTEZLA (aprémilast) dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Behçet est limitée au traitement symptomatique des ulcères buccaux associés à cette affection, après échec, contre-indication ou intolérance à la colchicine.

Cette spécialité n'a pas de place en 1^{ère} intention en l'absence de données comparatives à la colchicine qui reste le traitement systémique de première intention.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Behçet est une maladie auto-inflammatoire rare, qui dans certaines de ses formes peut être grave et invalidante. Les atteintes cutanéomuqueuses sont associées à une dégradation marquée de la qualité de vie des patients.

► OTEZLA (aprémilast) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de prise en charge des atteintes ulcéreuses.

► Compte tenu :

- d'une efficacité modeste démontrée versus placebo dans une population qui pour près de la moitié était préalablement traités par colchicine (dans les 30 jours précédant l'inclusion),
- de l'absence de donnée comparative versus la colchicine,
- d'un recul limité à 12 semaines pour les données d'efficacité de la phase contrôlée et de 16 mois pour les données de tolérance avec des incertitudes sur la tolérance à long terme notamment celui du développement de cancers,
- de données de la qualité de vie démonstratives même si la pertinence clinique de l'amélioration observée est difficile à évaluer,

la Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables d'OTEZLA (aprémilast) est :

- modeste en 2^{ème} intention lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée,
- mal établi en 1^{ère} intention compte tenu de l'absence de données comparatives versus la colchicine qui est le traitement systémique de référence de 1^{ère} intention.

► Il existe des alternatives en première et deuxième intention (Cf. comparateurs cliniquement pertinents).

► OTEZLA (aprémilast) est un traitement de deuxième intention pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) uniquement lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée (cf. rubrique 08).

Dans les autres situations notamment en 1^{ère} intention (patients éligibles à la colchicine), OTEZLA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique faute de donnée comparative versus la colchicine.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la dégradation parfois marquée de la qualité de vie des patients liée aux atteintes cutanéomuqueuses,
- de la faible prévalence de la maladie (7/100 000),
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients résistants à la colchicine par l'utilisation en pratique clinique de spécialités hors-AMM,
- de la réponse partielle au besoin identifié en deuxième intention (lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée) tenant compte des données des études disponibles démontrant versus placebo un impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie sans toutefois de données comparatives par rapport aux alternatives existantes (hors AMM) et le faible recul notamment en termes de tolérance,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisations, El...),

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OTEZLA (aprémilast) est :

- **modéré uniquement dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée,**
- **et insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée » et aux posologies de l'AMM et défavorable dans les autres situations.

► **Taux de remboursement proposé : 30%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Dans le traitement des patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la Maladie de Behçet (MB) lorsque la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée

Compte tenu :

- **d'une efficacité modeste démontrée dans deux études de phase II et III *versus* placebo sur l'aire sous la courbe du nombre d'ulcères oraux (AUC_{w0-12}), critère de jugement principal dans l'étude BCT-002 de phase III, et sur le nombre moyen d'ulcères buccaux à la semaine 12, critère de jugement principal dans l'étude BCT-001 de phase II ,**
- **de l'absence de donnée spécifique chez les patients en échec, intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine,**
- **du recul limité de la phase de traitement contrôlée des études (12 semaines) et de l'absence de recul à long terme sur la tolérance,**

les spécialités OTEZLA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

9.2.2 Dans les autres situations

Sans objet.

09.3 Population cible

► Dans le périmètre de remboursement :

La population cible d'OTZELA (aprémilast) est restreinte aux patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique en cas de contre-indication ou après échec de la colchicine (absence d'efficacité ou intolérance).

Selon les données d'Orphanet, la prévalence de la Maladie de Behçet dans le monde a été établie à 1 à 9 /100 000¹⁷.

En France, une étude épidémiologique menée en Seine Saint Denis, a indiqué que la prévalence globale la MB, en 2003, était de 7,1/100 000 (IC 95 % [3,5 – 14,4]). Cette étude a montré que la prévalence de la MB variait considérablement en fonction de l'origine des patients (européenne, nord-africaine ou asiatique), avec respectivement au sein de chaque groupe ainsi constitué une prévalence de 2,4 /100 000 (IC 95 % [0,6 – 7,2]), de 34,6 /100 000 (IC 95 % [24,4 – 47,5]) et de 17,5 /100 000 (IC 95 % [10,7 – 27,2])(3)

Selon les données de l'INSEE, au 1^{er} janvier 2020, la population française était estimée à 67 063 703 habitants dont 52 642 000 adultes¹⁸.

En considérant que la prévalence globale de la Maladie de Behçet est de 7,1/100 000, le nombre de patients adultes susceptibles d'avoir une Maladie de Behçet est estimée à 3750 patients.

La forme de la Maladie de Behçet avec les ulcères buccaux est très majoritaire (98% des cas). Le traitement systémique recommandé en première intention est la colchicine.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la proportion de patients nécessitant un traitement systémique ainsi que la proportion de patients chez lesquels la colchicine est contre-indiquée, inefficace ou mal tolérée.

D'après avis d'expert, la moitié serait éligible à un traitement systémique (1875 patients) et un tiers des patients seraient susceptibles de bénéficier d'OTEZLA (aprémilast) en cas d'échec ou contre-indication à la colchicine, soit 625 patients.

Environ 3 750 patients adultes seraient atteints de Maladie de Behçet et présenteraient des ulcérations orales en France (estimation haute) et 625 patients seraient éligibles à un traitement systémique et susceptibles de bénéficier d'OTEZLA (aprémilast) en cas de contre-indication ou après échec de la colchicine (avis d'expert).

► Dans les autres situations : sans objet.

¹⁷ Orphanet. Maladie de Behçet D. Saadoun. 2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=117

¹⁸ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France – Bilan démographique 2019 | Insee [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

OTEZLA 10 mg, OTEZLA 20 mg, OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé, comporte un étui de 4 comprimés de 10 mg, 4 comprimés de 20 mg et 19 comprimés de 30 mg, ce qui permet une phase d'instauration du traitement de 5 jours plus 9 jours à la posologie recommandée de 30 mg deux fois par jour, soit un total de 14 jours de traitement.

OTEZLA 30 mg comprend 56 comprimés ce qui permet un traitement de 28 jours.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 juillet 2020 Date d'examen : 6 janvier 2021 Date d'adoption : 20 janvier 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>OTEZLA 10 mg, OTEZLA 20 mg, OTEZLA 30 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 4 comprimés de 10 mg + 4 comprimés de 20 mg + 19 comprimés de 30 mg (CIP : 34009 300 088 8 1) <u>OTEZLA 30 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 300 088 9 8)
Demandeur	AMGEN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 15 janvier 2015 (procédure centralisée) Date de l'extension d'indication : dans la maladie de Behçet (8 avril 2020) PGR
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.
Code ATC	L04AA32 aprémilast

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE

