



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Décembre 2015

<b>Médicament</b>	aprémilast (Otezla)
<b>Indication</b>	Utilisé seul ou avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite psoriasique active chez l'adulte qui n'a pas répondu à un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), qui ne l'a pas toléré ou pour qui l'ARMM est contrindiqué.
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg (administration par la voie orale)
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 10 juin 2015
<b>Fabricant</b>	Celgene inc.

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## SOMMAIRE

### Introduction

La polyarthrite psoriasique (PP) est une maladie hétérogène aux caractéristiques cliniques multiples et variables. Outre l'arthrite périphérique inflammatoire chronique, les manifestations peuvent comprendre une atteinte cutanée et unguéale, un rhumatisme axial, une dactylite et une enthésite; la maladie ne touche donc pas que les articulations<sup>1,2</sup>. La prévalence de la PP, qui serait la même que celle de la polyarthrite rhumatoïde<sup>3</sup>, est estimée à 0,3 % à 1 % de la population<sup>1</sup>. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM, soit méthotrexate [MTX], sulfasalazine et léflunomide), les immunosuppresseurs (cyclosporine) et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha (étanercept, infliximab, golimumab, adalimumab et certolizumab) sont les médicaments employés habituellement dans le traitement de la PP<sup>2</sup>.

L'aprémilast, destiné à l'administration par la voie orale, est une petite molécule de la classe des inhibiteurs de l'activité enzymatique de la phosphodiesterase 4 (PDE4) indiquée dans le traitement de la PP<sup>4</sup>. L'avis de conformité délivré par Santé Canada précise que le médicament, seul ou en association avec le MTX, est d'usage autorisé dans le traitement de la PP active chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un ARMM, ne l'a pas toléré ou pour qui l'ARMM est contraindiqué. Il est également d'usage autorisé dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte qui est candidat à la photothérapie ou au traitement systémique<sup>4</sup>. La posologie recommandée par Santé Canada est de 30 mg deux fois par jour; il est nécessaire de se conformer à un calendrier d'augmentation progressive de la dose jusqu'à cette dose optimale<sup>4</sup>.

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'aprémilast dans le traitement de la PP active chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un ARMM, ne l'a pas toléré ou pour qui l'ARMM est contraindiqué.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Trois essais cliniques de phase 3, parrainés par le fabricant, multicentriques, randomisés, à double insu, comparatifs avec placebo et de plan d'étude identique sous presque tous les aspects satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique : PALACE-1 (N = 504), PALACE-2 (N = 484) et PALACE-3 (N = 505). Les participants sont atteints de PP sur la foi d'un diagnostic posé depuis six mois à tout le moins. La maladie devait être en phase active à la sélection. Les participants de l'étude PALACE-3 présentent en plus de la PP évolutive une lésion de psoriasis en plaques dont la taille est égale ou supérieure à 2 cm. Les trois essais cliniques sont des études de supériorité comportant 3 groupes d'intervention et évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast aux doses de 20 mg deux fois par jour (b.i.d.) et de 30 mg b.i.d. comparativement à un placebo d'apparence identique durant une période de traitement à double insu de 24 semaines. Dans l'évaluation de l'efficacité, tous examinent le même résultat d'intérêt, soit la proportion de patients dans chaque groupe d'intervention qui présentent une réponse ACR20 la semaine 16. Le patient qui présente une telle réponse est celui chez qui le décompte des articulations enflées et douloureuses à la pression diminue d'au moins 20 % et qui bénéficie d'une amélioration de même ampleur sur le plan de trois des cinq critères ACR. La semaine 16, les patients dont le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et le nombre d'articulations enflées (NAE) n'ont pas diminué de 20 % au moins devaient passer au traitement par le médicament à l'étude sans le savoir. S'ils étaient initialement dans le groupe du placebo, ils ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'aprémilast aux doses de 20 mg b.i.d. et de 30 mg b.i.d., la dose

augmentant progressivement durant la première semaine suivant la semaine 16. Tous les essais cliniques prévoient une phase de traitement par le médicament à l'étude sans connaissance de la dose (semaines 24 à 52), puis une phase en mode ouvert d'évaluation de l'innocuité à long terme. Le présent sommaire s'en tient aux données ayant trait à l'aprémilast à la dose de 30 mg b.i.d. étant donné que c'est la dose recommandée par Santé Canada dans le traitement de la PP active.

Aucun essai clinique comparant directement l'aprémilast à un ARMM ou à un biomédicament modificateur de la maladie n'a été recensé dans la documentation scientifique. Dans les trois essais cliniques, la stratégie de randomisation est appropriée, les groupes d'intervention étant semblables en général au début de l'étude. À la semaine 24, une bonne proportion de patients de chaque étude ont cessé le traitement attribué initialement, soit parce qu'ils avaient passé au traitement par le médicament à l'étude la semaine 16 ou pour cause d'inefficacité, d'effets indésirables ou de refus de continuer. Il a donc fallu imputer beaucoup de données ayant trait au résultat d'intérêt la semaine 24 en fonction d'une analyse selon l'intention de traiter. Par conséquent, la possibilité d'alléguer quoi que ce soit à propos des résultats passés la semaine 16 est restreinte. La signification statistique des résultats d'intérêt est évaluée selon un plan d'analyse hiérarchique et la méthode de Hochberg est appliquée dans les comparaisons multiples. Dans les cas où la comparaison d'un ordre supérieur ne franchit pas le seuil de signification statistique prédéterminé, les comparaisons subséquentes sont jugées non statistiquement significatives également. Les paramètres qui ne sont pas soumis à la démarche analytique hiérarchique sont considérés dans l'examen méthodique comme étant exploratoires, et la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats en raison du risque accru d'erreurs de type 1.

### Effacité

La réponse ACR20 la semaine 16 est le principal résultat d'intérêt des trois essais cliniques dans leur évaluation de l'efficacité du médicament. Dans les trois essais, l'aprémilast est associé à une plus grande proportion, dans une mesure statistiquement significative, de réponses ACR20 la semaine 16 que le placebo. Toutefois, l'ampleur de l'avantage thérapeutique est modeste, les taux de réponses ACR20 sous l'effet de l'aprémilast dans les essais PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3 étant respectivement de 38 %, de 32 % et de 41 % comparativement à des taux de réponse respectifs de 19 %, de 19 % et de 18 % pour le placebo. La différence entre les deux groupes d'intervention sous l'angle de la proportion de patients présentant une réponse ACR20 la semaine 16 dans les trois essais cliniques est respectivement de 19 %, de 13 % et de 23 %. La semaine 24, la différence entre les deux groupes sur ce plan est statistiquement favorable à l'aprémilast à la dose de 30 mg, les différences absolues dans les trois essais cliniques étant respectivement de 22 %, de 9 % et de 16 %. Toutefois, au vu du grand nombre de participants passant au traitement par le médicament à l'étude et du grand nombre d'abandons en général, les constats de la semaine 24 sont teintés d'une grande incertitude. La proportion de patients traités par l'aprémilast qui présentent une réponse ACR50 la semaine 16 est assez faible (16 %, 11 % et 15 % pour l'aprémilast comparativement à 6,0 %, 5,0 % et 8,3 % pour le placebo dans PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3); les différences entre les deux groupes ne sont pas statistiquement significatives. (Notez que bien que l'intervalle de confiance [IC] à 95 % de la différence ajustée de proportion de réponses ACR50 entre l'aprémilast et le placebo ne croise pas le 0, la différence n'est pas jugée statistiquement significative, car une comparaison d'un ordre supérieur [démarche analytique hiérarchique] n'a pas franchi le seuil de la signification statistique.) Du point de vue de la pratique clinique, la réponse ACR50 est un résultat plus important que la réponse ACR20 pour les patients. Comme il fallait s'y attendre, la proportion de patients traités par l'aprémilast présentant une réponse ACR50 est plus grande la semaine 24, mais seulement légèrement. Comme c'est le cas de l'analyse des données de la semaine 16, les chercheurs n'ont pas évalué la signification statistique des comparaisons entre les groupes étant donné qu'une comparaison d'un ordre supérieur se solde par une

différence non statistiquement significative. Dans aucune des trois études, il n'y a de différences statistiquement significatives entre l'aprémilast et le placebo quant à la réponse ACR70.

Pour ce qui est des autres paramètres de la réponse clinique (Psoriatic Arthritis Response Criteria [PsARC] et Health Assessment Questionnaire–Disability Index [HAQ-DI] dans les trois études, et l'indice Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 75 dans l'étude PALACE-3), l'aprémilast fait mieux que le placebo dans une mesure statistiquement significative à l'évaluation de la semaine 16. La diminution de l'indice d'activité de la maladie (Clinical Disease Activity Index [CDAI]) et de l'indice d'activité de la maladie et de protéine C réactive (Disease Activity Score C-reactive Protein [DAS-CRP] 28) la semaine 16 est plus grande dans le groupe de l'aprémilast à la dose de 30 mg b.i.d. que dans le groupe du placebo. Cependant, on ne peut rien dire de la signification statistique, car, conformément à la procédure hiérarchique, les analyses statistiques se sont arrêtées avant d'arriver à ces paramètres. En outre, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes quant à la variation de l'indice de gravité de la dactylite (Dactylitis Severity Score) ou à la variation de l'indice d'enthésite (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score [MASSES]) la semaine 16.

Les résultats au sujet de la qualité de vie liée à la santé, mesurée à l'aide de la version abrégée du questionnaire sur la santé Short Form (36) Health Survey (SF-36), indiquent que la différence entre l'aprémilast à la dose de 30 mg et le placebo quant à la variation du score du volet de l'état physique fonctionnel du SF-36 dans la période allant du début de l'étude à la semaine 16 est statistiquement favorable à l'aprémilast dans les trois essais cliniques. La proportion de patients jouissant d'une amélioration égale ou supérieure à 2,5 points dans le volet du fonctionnement physique de la version 2 du SF-36 (SF-36v2) (écart minimal d'importance clinique estimatif allant de 2,5 à 5 points) aux semaines 16 et 24 est statistiquement plus grande avec l'aprémilast à la dose de 30 mg qu'avec le placebo dans [REDACTED]; cependant, ce constat reste de nature exploratoire, car l'analyse n'est pas ajustée en fonction de comparaisons multiples et le risque d'erreur de type 1 y est probablement amplifié. De même, les analyses exploratoires de la proportion de patients bénéficiant d'une amélioration  $\geq 2,5$  points au sommaire de l'état physique du SF-36 aux semaines 16 et 24 illustrent que cette proportion est statistiquement plus grande avec l'aprémilast à la dose de 30 mg qu'avec le placebo dans [REDACTED].

La douleur arthritique est évaluée par les participants. La variation moyenne de la note de douleur est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aprémilast à la dose de 30 mg b.i.d. que dans le groupe du placebo la semaine 16 dans les études PALACE-1 et PALACE-3. La différence moyenne entre les deux groupes dans les trois études va de  $-4,9$  à  $-7,9$  mm. L'écart minimal d'importance clinique pour cette échelle est de 10 mm.

Dans les trois essais cliniques, l'aprémilast à la dose de 30 mg b.i.d. atténue plus la fatigue que le placebo comme l'illustre la variation moyenne du score de l'échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) aux semaines 16 et 24. Toutefois, l'on ne peut se prononcer sur la signification statistique de ce constat, car l'analyse statistique s'est arrêtée avant d'arriver à ce paramètre.

Les trois essais cliniques procèdent à une analyse de sous-groupe prévue du taux de réponse ACR20 la semaine 16. Les résultats démontrent un effet thérapeutique constant de l'aprémilast comparativement au placebo sans égard aux médicaments concomitants (ARMM ou pas ARMM, type d'ARMM) ou aux traitements antérieurs (y compris le nombre d'ARMM classiques ou le traitement antérieur par un inhibiteur du TNF alpha).

L'utilité clinique des phases au long cours après les 24 premières semaines des essais cliniques est limitée pour les motifs que voici : il n'y a pas de groupes témoins; le traitement est en mode ouvert parce que tous les participants sont traités par l'aprémilast à ce moment-là; les données analysées sont celles des effets observés, les analyses font abstraction des patients qui ne répondent pas au traitement; il n'y a pas de critère d'arrêt de traitement, ceux qui, traités par l'aprémilast, n'y ont pas répondu la semaine 16 ont pu poursuivre ce traitement durant la phase au long cours — dans la pratique clinique, il est fort probable que ce traitement serait cessé s'il n'y avait pas de réponse.

En l'absence de données issues d'essais cliniques comparant directement l'aprémilast à d'autres traitements de la PP, le fabricant a effectué une comparaison de traitements indirecte en s'appuyant sur un examen méthodique d'ECR afin d'évaluer l'efficacité comparative de l'aprémilast, de l'adalimumab, du certolizumab, de l'étanercept, du golimumab, de l'infliximab et de l'ustékinumab. Les résultats de la comparaison de traitements indirecte révèlent que [REDACTED]. Cependant, ces résultats ne sont pas toujours statistiquement significatifs. En outre, la circonspection est de mise dans l'interprétation des résultats, car l'absence de signification statistique ne saurait être une preuve de similitude ou d'équivalence puisque le fabricant n'a procédé à aucun test d'équivalence ou de non-infériorité en bonne et due forme.

### Effets néfastes

Dans les trois essais cliniques, aucun décès ne survient durant la période de traitement à double insu. Au cours des 24 premières semaines, la fréquence globale des incidents indésirables graves dans les études PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3 est respectivement de 5,4 %, de 2,5 % et de 3,6 % dans le groupe de l'aprémilast et de 4,2 %, de 1,9 % et de 5,4 % dans le groupe du placebo. La fréquence globale des abandons pour cause d'effets indésirables est de [REDACTED] des patients traités par l'aprémilast et de [REDACTED] des patients prenant le placebo dans les études PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3.

La fréquence globale des incidents indésirables apparus durant le traitement dans les études PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3 est respectivement de 61,3 %, [REDACTED] dans le groupe de l'aprémilast et respectivement de 48,2 %, [REDACTED] dans le groupe du placebo. Les incidents indésirables les plus fréquents sont la diarrhée (19 %, 14,8 % et 15,6 % des patients traités par l'aprémilast contre 2,4 %, 5,0 % et 1,8 % des patients prenant le placebo dans les études PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3) et la nausée (18,5 %, 16,0 % et 13,8 % des patients traités par l'aprémilast contre 6,5 %, 1,9 % et 5,4 % des patients prenant le placebo dans les études PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3). Outre les incidents indésirables gastro-intestinaux, la perte de poids est un effet néfaste jugé notable dans le présent examen; la proportion de patients présentant une perte de poids d'importance clinique (diminution de plus de 5 % du poids de référence), non notée comme un incident indésirable, est de [REDACTED] dans le groupe de l'aprémilast contre [REDACTED] dans le groupe du placebo des études PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3. Pendant 52 semaines, l'aprémilast à la dose de 30 mg b.i.d. est bien toléré, les incidents indésirables étant légers ou modérés pour la plupart des patients et n'ont pas nécessité l'interruption ou la cessation du traitement. Les troubles gastro-intestinaux sont les incidents indésirables les plus fréquemment apparus au traitement, diarrhée et nausée en tête, et ils sont les motifs le plus souvent invoqués à l'interruption ou à la cessation du traitement.

Dans la comparaison de traitements indirecte, les effets néfastes ne sont pas analysés et l'on ne sait rien de l'innocuité comparative de l'aprémilast et des biomédicaments. Rien de probant ne dit non plus que

l'aprémilast est mieux toléré que les biomédicaments, l'innocuité à long terme de l'aprémilast reste à évaluer.

### Place de l'aprémilast dans le traitement<sup>1</sup>

L'aprémilast pourrait être une solution de rechange pour les patients dont la maladie est d'intensité légère ou modérée ou pour les patients dont la maladie est grave et qui refusent le traitement par la voie parentérale. La plupart des patients préfèrent le médicament oral au médicament injectable. Les patients traités par l'aprémilast n'auront pas à se soumettre à un suivi par analyse de laboratoire (plus commode et moins coûteux), à consulter le médecin aussi souvent ou à subir autant d'analyses de laboratoire aux fins de surveillance. Le dépistage de la tuberculose en prévision du traitement par l'aprémilast n'est pas nécessaire et le médicament ne favorise pas les infections non plus.

L'évaluation clinique du patient orientera la prise de décisions. La détection de facteurs assombrissant le pronostic, comme des signes d'érosion due à la maladie ou une incapacité fonctionnelle grave, pourrait mener à la décision de passer outre l'aprémilast.

### Conclusion

Comme le démontrent trois ECR à double insu (PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3) évaluant l'aprémilast à la dose de 30 mg b.i.d. dans le traitement de la PP évolutive, le médicament est associé à une hausse statistiquement significative du taux de réponse clinique (ACR20, PsARC, HAQ-DI, PASI75 dans PALACE-3) la semaine 16 comparativement au placebo. Bien que l'on ait observé une amélioration de la qualité de vie liée à la santé, notons la disparité des résultats ou des instruments de mesure dans les études. Une très grande proportion de patients prenant le placebo cessent le traitement assigné par randomisation avant la semaine 24, soit parce qu'ils sont passés au traitement par le médicament à l'étude la semaine 16, soit parce qu'ils ont cessé le traitement, de sorte que toute allégation d'efficacité la semaine 24 demeure incertaine.

Les incidents indésirables les plus fréquents associés à l'aprémilast sont des troubles gastro-intestinaux — nausée et diarrhée —, lesquels sont d'ailleurs les principaux motifs d'abandon pour cause d'effets indésirables. Il n'y a pas d'indication précise selon laquelle l'aprémilast causerait des effets néfastes graves, quoique l'interprétation de ce constat soit sujette à caution au vu du suivi relativement bref de 24 semaines dans la phase comparative à double insu et du grand nombre de patients ayant cessé le traitement assigné à la randomisation (pour passer au traitement par le médicament à l'étude ou pour arrêter le traitement).

Selon la métaanalyse en réseau transmise par le fabricant, des biomédicaments sont plus efficaces que l'aprémilast. La comparaison de traitements indirecte n'analyse pas les effets néfastes, la qualité de vie liée à la santé, ni les aspects rapportés par les patients, et l'innocuité relative de l'aprémilast comparativement aux biomédicaments est inconnue.

---

<sup>11</sup>Selon l'opinion du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de l'examen méthodique.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Résultat d'intérêt	PALACE-1		PALACE-2		PALACE-3	
	Placébo N = 168	APR 30 mg b.i.d. N = 168	Placébo N = 159	APR 30 mg b.i.d. N = 162	Placébo N = 169	APR 30 mg b.i.d. N = 167
<b>Réponse ACR20 la semaine 16<sup>a</sup></b>						
n (%)	32 (19,0)	64 (38,1)	30 (18,9)	52 (32,1)	31 (18,3)	68 (40,7)
Différence de proportion ajustée en % (IC à 95 %) <sup>b</sup>	19,0 (9,7 à 28,3)		13,4 (4,0 à 22,7)		22,3 (13,0 à 31,6)	
Valeur P <sup>c</sup>	<b>0,0001</b>		<b>0,0060</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Réponse ACR20 la semaine 24<sup>a</sup></b>						
n (%)	22 (13,1)	59 (35,1)	25 (15,7)	40 (24,7)	26 (15,4)	52 (31,1)
Différence de proportion ajustée en % (IC à 95 %) <sup>b</sup>	22,2 (13,4 à 30,9)		9,2 (0,5 à 17,8)		15,5 (6,7 à 24,3)	
Valeur P <sup>c</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>0,0394</b>		<b>0,0007</b>	
<b>Variation de l'indice HAQ-DI du début de l'étude à la semaine 16<sup>d</sup></b>						
Moyenne initiale (ÉT)	1,206 (0,6039)	1,231 (0,6093)	1,147 (0,5998)	1,222 (0,6288)	1,160 (0,6326)	1,160 (0,6535)
Variation moyenne MC la semaine 16 (ET) <sup>e</sup>	-0,086 (0,0360)	-0,244 (0,0364)	-0,053 (0,0358)	-0,193 (0,0354)	-0,065 (0,0335)	-0,192 (0,0339)
Différence moyenne MC avec placebo (IC bilatéral à 95 %) <sup>e</sup>	-0,159 (-0,258 à -0,060)		-0,140 (-0,236 à -0,045)		-0,127 (-0,220 à -0,034)	
Valeur P <sup>e</sup>	<b>0,0017</b>		<b>0,0042</b>		<b>0,0073</b>	
<b>Variation de l'indice HAQ-DI du début de l'étude à la semaine 24<sup>d</sup></b>						
Variation moyenne MC la semaine 24 (ET) <sup>e</sup>	-0,076 (0,0369)	-0,258 (0,0371)	-0,085 (0,0377)	-0,206 (0,0372)	-0,053 (0,0350)	-0,192 (0,0353)
Différence moyenne MC avec placebo (IC bilatéral à 95 %) <sup>e</sup>	-0,182 (-0,283 à -0,080)		-0,121 (-0,222 à -0,020)		-0,139 (-0,236 à -0,042)	
Valeur P <sup>e</sup>	<b>0,0005</b>		<b>0,0191</b>		<b>0,0050</b>	
<b>Réponse PsARC la semaine 16<sup>a</sup></b>						
n (%)	50 (29,8)	78 (46,4)	53 (33,3)	78 (48,1)	46 (27,2)	88 (52,7)
Différence de proportion ajustée en % (IC à 95 %)	16,7 (6,6 à 26,8) <sup>f</sup>		14,9 (4,3 à 25,5) <sup>f</sup>		25,4 (15,5 à 35,3) <sup>h</sup>	
Valeur P	<b>0,0017<sup>g</sup></b>		<b>0,0065<sup>g</sup></b>		<b>&lt; 0,0001<sup>i</sup></b>	
<b>Variation du score du volet du fonctionnement physique du SF-36v2 la semaine 16<sup>a</sup></b>						
Moyenne initiale (ÉT)	33,84 (10,516)	33,09 (10,291)	34,73 (9,873)	33,44 (10,515)	34,32 (11,029)	34,43 (10,468)
Variation moyenne MC la semaine 16 (ET)	1,81 (0,621) <sup>e</sup>	4,23 (0,625) <sup>e</sup>	0,81 (0,678) <sup>e</sup>	2,91 (0,671) <sup>e</sup>	1,14 (0,589) <sup>j</sup>	3,47 (0,594) <sup>j</sup>
Différence moyenne MC (IC bilatéral à 95 %)	2,42 (0,71 à 4,13) <sup>e</sup>		2,10 (0,28 à 3,92) <sup>e</sup>		2,32 (0,69 à 3,95) <sup>j</sup>	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR OTEZLA

Résultat d'intérêt	PALACE-1		PALACE-2		PALACE-3	
	Placébo N = 168	APR 30 mg b.i.d. N = 168	Placébo N = 159	APR 30 mg b.i.d. N = 162	Placébo N = 169	APR 30 mg b.i.d. N = 167
Valeur P	0,0056 <sup>e</sup>		0,0237 <sup>e</sup>		0,0053 <sup>j</sup>	
<b>Variation de la note dans l'évaluation de la douleur par le patient la semaine 16<sup>a</sup></b>						
Moyenne initiale (ÉT)	61,0 (20,27)	58,4 (20,13)	55,5 (19,21)	56,4 (20,68)	55,6 (21,06)	56,2 (22,94)
Variation moyenne MC la semaine 16 (ET)	-5,7 (1,83) <sup>e</sup>	-13,5 (1,85) <sup>e</sup>	-7,0 (1,93) <sup>e</sup>	-11,9 (1,90) <sup>e</sup>	-4,9 (1,79) <sup>j</sup>	-12,7 (1,81) <sup>j</sup>
Différence moyenne MC (IC bilatéral à 95 %)	-7,9 (-12,9 à -2,8) <sup>e</sup>		-4,9 (-10,0 à 0,3) <sup>e</sup>		-7,8 (-12,8 à -2,9) <sup>j</sup>	
Valeur P	0,0023 <sup>e</sup>		████████		0,0021 <sup>j</sup>	
<b>Variation de l'indice MASES du début de l'étude à la semaine 16<sup>a</sup></b>						
N (%) <sup>k</sup>	95 (56,5)	108 (64,3)	100 (62,9)	97 (59,9)	106 (62,7)	107 (64,1)
Moyenne initiale (ÉT)	5,4 (3,44)	4,4 (2,91)	████████	████████	4,4 (3,34)	4,4 (3,23)
Variation moyenne MC la semaine 16 (ET)	-0,9 (0,30) <sup>e</sup>	-1,3 (0,28) <sup>e</sup>	-1,0 (0,29) <sup>e</sup>	-1,4 (0,29) <sup>e</sup>	-0,7 (0,27) <sup>j</sup>	-1,0 (0,27) <sup>j</sup>
Différence moyenne MC avec placebo (IC bilatéral à 95 %)	-0,4 (-1,2 à 0,4) <sup>e</sup>		-0,4 (-1,2 à 0,4) <sup>e</sup>		-0,2 (-1,0 à 0,5) <sup>j</sup>	
Valeur P	0,3605 <sup>e</sup>		████████		0,5349 <sup>j</sup>	
<b>Variation de l'indice de gravité de la dactylite (Dactylitis Severity Score) du début de l'étude à la semaine 16<sup>a</sup></b>						
N (%) <sup>l</sup>	63 (37,5)	66 (39,3)	63 (39,6)	70 (43,2)	67 (39,6)	76 (45,5)
Moyenne initiale (ÉT)	3,3 (3,30)	2,9 (2,38)	████████	████████	3,9 (4,04)	4,1 (4,27)
Variation moyenne MC la semaine 16 (ET) <sup>e</sup>	-1,4 (0,28)	-1,7 (0,28)	-1,1 (0,28)	-1,3 (0,26)	-1,3 (0,34)	-2,1 (0,32)
Différence moyenne MC avec placebo (IC bilatéral à 95 %) <sup>e</sup>	-0,3 (-1,1 à 0,4)		-0,2 (-1,0 à 0,5)		-0,8 (-1,7 à 0,1)	
<b>Effets néfastes</b>						
N	168	168	159	162	169	167
Décès	0	0	0	0	0	0
IIG, N (%)	7 (4,2)	9 (5,4)	3 (1,9)	4 (2,5)	9 (5,4)	6 (3,6)
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

## SOMMAIRE DU PCEM SUR OTEZLA

Résultat d'intérêt	PALACE-1		PALACE-2		PALACE-3	
	Placébo N = 168	APR 30 mg b.i.d. N = 168	Placébo N = 159	APR 30 mg b.i.d. N = 162	Placébo N = 169	APR 30 mg b.i.d. N = 167

ACR20 = amélioration de 20 % selon le critère de l'American College of Rheumatology; AEI = analyse de l'ensemble intégral; ANCOVA = analyse de covariance; APR = aprémilast; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; b.i.d. = deux fois par jour; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; ET = erreur type; ÉT = écart type; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; MASES = indice Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis; MC = par les moindres carrés; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria; RADO = report en aval de la dernière observation; SC = surface corporelle; SF-36v2 = Short Form (36) Health Survey, version 2.

<sup>a</sup>Les patients qui ont cessé le traitement avant la semaine 16 et ceux pour qui les données, insuffisantes, ne permettent pas de déterminer avec certitude s'ils ont répondu au traitement sont pris en compte comme n'ayant pas répondu au traitement. Les articulations impossibles à évaluer au début de l'étude, temporairement ou toujours, sont exclues du décompte des articulations douloureuses ou enflées. Pour ce qui est des autres articulations non évaluées au moment de référence le cas échéant, l'évaluation articulaire à la consultation de sélection tient lieu d'évaluation initiale ou de référence; dans les autres cas, l'articulation est exclue du décompte. La dernière évaluation articulaire (initiale ou après) est celle qui fait foi pour ce qui est des articulations non évaluées la semaine 16. Il n'y a pas d'imputation pour d'autres données manquantes de la réponse ACR.

<sup>b</sup>La différence ajustée est la moyenne pondérée de la différence entre les traitements dans les 2 strates d'utilisation d'un ARMM au moment de référence selon la pondération CMH. L'IC bilatéral à 95 % est fonction d'une approximation normale de la moyenne pondérée.

<sup>c</sup>La valeur *P* bilatérale se fonde sur le test de CMH ajustant en fonction de l'utilisation d'un ARMM au moment de référence. Les valeurs *P* en gras dénotent une association ou une différence statistiquement significative.

<sup>d</sup>En ce qui a trait aux patients ayant mis un terme à leur participation à l'étude avant la semaine 16, la dernière valeur observée avant l'abandon, mais après celle observée au moment de référence, est reportée aux semaines 16 et 24. Pour ce qui est des patients qui passent au médicament à l'étude la semaine 16 ou qui mettent un terme à leur participation à l'étude dans la période allant de la semaine 16 à la semaine 24, la dernière valeur observée après le moment de référence, mais avant le passage au médicament à l'étude ou l'abandon, est reportée à la semaine 24. Les valeurs manquantes pour les patients qui n'ont pas abandonné l'étude ou ne sont pas passés au médicament à l'étude sont imputées par le report de la dernière valeur obtenue avant la consultation en question.

<sup>e</sup>La moyenne MC (ET) et la valeur *P* sont fondées sur une analyse de covariance de la variation dans la période allant du début de l'étude au moment d'évaluation en question où le groupe d'intervention et l'utilisation d'un ARMM au moment de référence sont les facteurs et où la valeur initiale est une covariable. Les valeurs *P* en gras dénotent une association ou une différence statistiquement significative.

<sup>f</sup>La différence ajustée est la moyenne pondérée de la différence entre les traitements dans les 2 strates d'utilisation d'un ARMM au moment de référence selon la pondération CMH. L'IC bilatéral à 95 % est fonction d'une approximation normale de la moyenne pondérée.

<sup>g</sup>La valeur *P* bilatérale se fonde sur le test de CMH ajustant en fonction de l'utilisation d'un ARMM au moment de référence. Les valeurs *P* en gras dénotent une association ou une différence statistiquement significative.

<sup>h</sup>La différence de proportion ajustée est la moyenne pondérée de la différence entre les traitements dans les 4 strates d'utilisation d'un ARMM au moment de référence en fonction de la présence de lésions de psoriasis couvrant  $\geq 3$  % de la SC au moment de référence et selon la pondération CMH. L'IC bilatéral à 95 % est fonction d'une approximation normale de la moyenne pondérée.

<sup>i</sup>La valeur *P* bilatérale se fonde sur le test de CMH ajustant en fonction de l'utilisation d'un ARMM et de la présence de lésions de psoriasis couvrant  $\geq 3$  % de la SC au moment de référence. Les valeurs *P* en gras dénotent une association ou une différence statistiquement significative.

<sup>j</sup>La moyenne MC (ET) et la valeur *P* sont fondées sur une analyse de covariance de la variation dans la période allant du début de l'étude au moment d'évaluation en question où le groupe d'intervention et l'utilisation d'un ARMM et la présence de lésions de psoriasis couvrant  $\geq 3$  % de la SC au moment de référence sont les facteurs et où la valeur initiale est une covariable. Les valeurs *P* en gras dénotent une association ou une différence statistiquement significative.

<sup>k</sup>Comprend les patients dont l'indice MASES initial est  $> 0$  (enthésopathie déjà présente) et pour qui l'on a au moins une valeur après le moment de référence, observée aux consultations en question ou avant.

<sup>l</sup>Comprend les patients dont l'indice Dactylitis Severity Score initial est  $> 0$  (dactylite déjà présente) et pour qui l'on a au moins une valeur après le moment de référence, observée aux consultations en question ou avant.