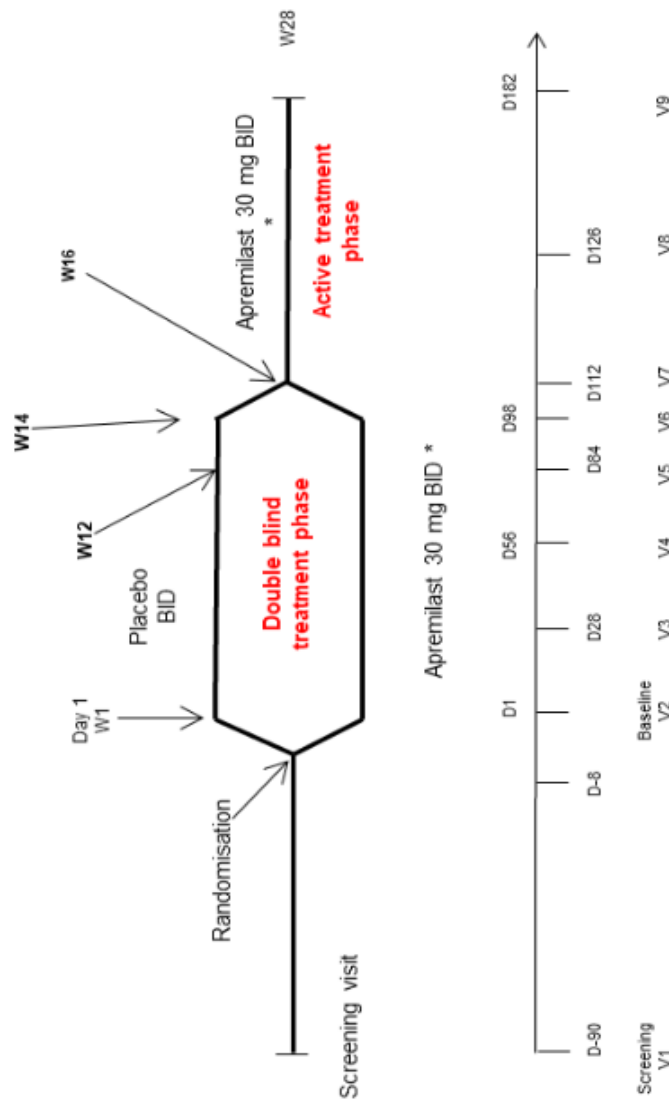


## Objectifs et critères principal

**Objectif Principal :** Montrer la supériorité de l'apremilast par rapport au placebo pour obtenir une rémission complète (RC) chez les patients atteints d'ABR idiopathique, résistant ou intolérant à la colchicine.

**Critère principal :** rémission complète persistante (RCP) (absence d'aphtes aux évaluations S12, S14 et S16), constatée par un **évaluateur en insu** (de sorte qu'il ne puisse pas être au courant des éventuelles symptômes digestifs du patient, qui peuvent être fréquents avec l'apremilast).

## Schéma de l'étude



## Objectifs et critères secondaires

### Objectifs secondaires

- 1- Comparer l'efficacité de l'apremilast et du placebo sur :
  - le nombre d'aphtes.
  - la sévérité des aphtes mesurée par l'Ulcer Severity Score (USS).
  - le délai d'obtention de la RC.
  - Les symptômes rapportés par les patients:
    - Qualité de vie (SF-36 et Questionnaire COMD).
    - Evolution de la douleur liée aux aphtes.
    - Durée cumulée de RC pendant l'étude.
    - Modification de l'échelle d'anxiété et de dépression.
- 2-Evaluer la tolérance de l'apremilast (effets secondaires) .

### Critères de jugement secondaires

#### Phase en double insu: J0 à J112

- Nombre moyen cumulé d'aphtes aux évaluations S12, S14 et S16.
- Rémission quasi-complète persistante (au plus un nouvel aphte de petite taille (<2 mm) constaté aux soit à l'évaluation S12, ou S14 ou S16).
- Délai d'obtention de la RC, défini comme le moment à partir duquel les patients n'ont pas de nouvel aphte et ou les aphtes précédents ont guéri depuis au moins 4 semaines.
- Modification de l'Ulcer Severity Score (USS) par rapport à la première visite.
- Survenue et type d'événements indésirables graves et non graves, en lien avec l'apremilast.
- Arrêt prématuré du médicament de l'étude et/ou réduction de dose en raison de tout événement indésirable.
- Symptômes rapportés par les patients:
  - Qualité de vie évaluée à la première visite (S0) puis à S4, S8, et S16 par l'utilisation des questionnaires SF36 et COMD dont les versions françaises sont validées.
  - Durée cumulée de RC (absence de douleur et absence d'aphte) pendant la phase en double insu du début de l'étude jusqu'à S16.
  - Evolution de la douleur liée aux aphtes du début de l'étude jusqu'à l'évaluation S16 (S0, S4, S8, S14), mesurée sur une échelle visuelle-analogique de 100 mm (0 représentant aucune douleur et 100 la pire douleur jamais ressentie).
  - Retentissement psychosocial, évalué à l'aide de l'échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression)

#### Phase de traitement actif : J113 à J196

- RC à S28,
- Nombre d'aphtes à S28,
- Survenue et type d'effets indésirables graves et non graves,
- Symptômes rapportés par les patients:
  - Douleur liée aux aphtes de S16 à S28
  - Qualité de vie à S28 évaluée par les questionnaires SF36 et COMD
  - Evaluation psychosociale par l'échelle HADS

## PREMS

**Essai randomisé, contrôlé en double insu contre placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'apremilast dans les formes sévères d'Aphtose Buccale Récidivante ( ABR) (PREMS)**

### Promoteur

CHU de ROUEN  
Délégation à la Recherche Clinique et à de l'Innovation



### Attachée de Recherche Clinique:

Virginie Buchbach  
Tel : 02 32 88 82 65 (60895)  
Mail : [virginie.buchbach@chu-rouen.fr](mailto:virginie.buchbach@chu-rouen.fr)



### Chef de projets

Nell MARTY  
Tel : 02 32 88 82 65 (60890)  
Mail : [Nell.Marty@chu-rouen.fr](mailto:Nell.Marty@chu-rouen.fr)

### Investigateur coordonnateur

Pr Pascal JOLY  
Service de dermatologie  
Tél : 02 32 88 68 41  
Mail : [pascal.joly@chu-rouen.fr](mailto:pascal.joly@chu-rouen.fr)



**Pharmacovigilance :** Tout EvIG doit être notifié au promoteur:

- À partir de la date d'autorisation de l'étude (c'est-à-dire à partir du 17/12/2021 et de l'avis favorable rendu par le Comité d'éthique (CPP) le 08/11/2021.
- Pendant toute la durée du traitement de l'essai (Apremilast/placebo) et jusqu'à 4 semaines :
  - après la dernière administration du traitement dans l'étude, ou
  - après la date d'arrêt prématuré du traitement dans l'étude (par exemple, arrêt pour EvIG),
- Au delà de 4 semaines après la fin du traitement dans l'étude et sans limite de temps si l'investigateur a connaissance d'un EvIG lié au traitement expérimental et/ou à la recherche.

Envoi des EvIGs par mail à :  
[recherche-vigilances.essais-cliniques@chu-rouen.fr](mailto:recherche-vigilances.essais-cliniques@chu-rouen.fr)

## Classification et type d'étude

**Etude multicentrique en double insu, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement de 16 semaines par apremilast ou placebo.**

**Nombre de patients :** 136 patients – 16 centres

**Période d'inclusion :** 48 mois

**Suivi :** 7 mois

**Durée Totale de l'étude :** 55 mois      Version n°1 du 28/01/2022

## Critères d'inclusion

1. Patient de sexe féminin ou masculin âgé de 18 ans ou plus et atteint d'ABR idiopathique sévère résistante à la colchicine prescrite à une dose de 1 mg par jour ou plus pendant au moins 3 mois, ou en cas d'intolérance à la colchicine.

**Les formes sévères d'ABR idiopathique sont définies par la présence d'au moins l'un des critères suivants :**

i) Au moins un aphte de grande taille ( $\geq 1$  cm de diamètre) confirmée par l'investigateur durant le mois précédent l'inclusion et/ou,

ii) Aphtes multiples ( $\geq 4$ ), y compris aphtes herpétiformes confirmés par l'investigateur durant le mois précédent l'inclusion et/ou,

iii) Aphtose subintrante d'évolution continue, incluant l'apparition de nouveaux aphtes dans le mois précédent l'inclusion et/ou,

iv) Survenue d'aphtes au moins 7 jours par mois durant les 3 derniers mois et/ou,

v) Douleur importante liée aux aphtes, gênant l'alimentation, la parole et/ou la déglutition .

- Dans tous les cas, les patients doivent avoir au moins un aphte le jour de l'inclusion .

2. Patient ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement.

3. Pour les femmes non ménopausées et qui ne prévoient pas d'avoir d'enfants: nécessité d'abstinence ou d'utiliser deux méthodes de contraception, sauf en cas de stérilité.

4. Patient a priori compliant, selon le jugement de l'investigateur.

5. Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale (assurance maladie).

## Critères de non inclusion (1/2)

1. Antécédent de maladie active ou mal contrôlée (tel que déterminé par l'investigateur), risquant d'entraîner un rapport bénéfice/risque défavorable en cas de participation du patient à l'étude.

2. ABR secondaire (maladie coeliaque, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, polychondrite atrophique, SIDA, polychondrite, syndrome PFAPA ...).

3. Syndrome dépressif ou idées suicidaires, en particulier antécédents de tentative de suicide, ou maladie psychiatrique ayant nécessité une hospitalisation au cours des 3 dernières années avant le screening.

4. Prise concomitante de médicaments inducteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (en particulier, rifampicine et anti-épileptiques: carbamazépine, phénytoïne).

5. Dénutrition sévère (IMC  $< 16$  kg/m<sup>2</sup>)

6. Suivi régulier impossible

7. Antécédent d'autre pathologie buccale inflammatoire, pouvant gêner l'interprétation des données de l'étude (lichen plan, maladie bulleuse auto-immune avec atteinte muqueuse),

8. Comorbidité nécessitant un traitement systémique et pouvant gêner l'interprétation des données de l'étude (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde...)

9. Hypersensibilité de la ou des substances actives ou à l'un des excipients de l'APREMILAST

10. Hypersensibilité de la ou des substances actives ou à l'un des excipients de TIOFAN

11. Patient participant à un autre essai thérapeutique.

12. Patient atteint d'une pathologie cardiaque, endocrinologique, pulmonaire, neurologique, psychiatrique, hépatique, rénale (définie par une clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault), hématologique, immunologique ou autre, active ou mal contrôlée au moment du screening.

## Critères de non inclusion (2/2)

13. Néoplasie active ou antécédent de néoplasie ou d'hémopathie maligne dans les 5 ans précédant l'inclusion, sauf : i) antécédent de carcinome cutané de type basocellulaire ou spinocellulaire traité, ii) antécédent de carcinome in situ du col utérin, ou iii) tout antécédent de néoplasie pour lequel l'oncologue en charge du patient considère que l'utilisation de l'apremilast est possible.

14. Sérologie VIH positive.

15. Infection bactérienne ayant nécessité un traitement antibiotique oral ou injectable, ou infection virale ou fongique, dans les 4 semaines précédant l'inclusion. Tout traitement antibiotique devant être terminé et l'infection guérie, au moins 4 semaines avant l'inclusion et aucune nouvelle infection ne devant survenir avant la première visite de l'étude.

16. Femme ayant un projet de grossesse pendant l'étude ; Les femmes non ménopausées (défini comme  $\geq 12$  mois d'aménorrhée non induite par un traitement) ou non chirurgicalement stériles (hystérectomie, ovariectomie...) doivent avoir un test de grossesse négatif dans la semaine précédant la randomisation et utiliser une contraception efficace.

17. Patient ayant reçu un traitement systémique potentiellement efficace dans l'ABR dans les 4 semaines précédant la randomisation (ex: corticothérapie systémique, azathioprine, levamisole, thalidomide).

18. Patient ayant reçu une biothérapie (incluant un anti-TNF), pendant les 5 demi-vies de la biothérapie précédant l'inclusion.

19. Traitement antérieur par apremilast, ou participation à un essai clinique incluant l'apremilast comme traitement.

20. Intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose / galactose. 21. Patient jugé peu fiable ou, pour quelque raison que ce soit, incapable de se conformer au protocole .

22. Patient ayant une dépendance à l'alcool.

23. Personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP (femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, mineur, et personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale : tutelle ou curatelle).

Version n°1 du 28/01/2022