

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 mars 2014**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 8 janvier 2014
a fait l'objet d'une audition le 5 mars 2014*

AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé**Boîte de 28 comprimés (CIP : 3400927499890)**

Laboratoire GENZYME SAS

DCI	Tériflunomide
Code ATC	L04AA31 (Immunosuppresseurs sélectifs)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). »

SMR	Important
ASMR	En l'absence d'étude comparative concluante versus traitement actif, AUBAGIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente (SEP-RR). La Commission de la transparence reconnaît cependant l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale en alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	26/08/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE

Classification ATC	L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunosuppresseurs
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AA	Immunosuppresseurs sélectifs.
	L04AA31	Tériflunomide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription au remboursement d'AUBAGIO (térfiflunomide), un immunomodulateur administré par voie orale, indiqué en traitement de fond chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente.

Le térfiflunomide est le métabolite actif prédominant de léflunomide, commercialisé depuis 1999 sous le nom de spécialité ARAVA dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). »

04 POSOLOGIE

La posologie recommandée est de un comprimé de 14 mg une fois par jour pris avec ou sans aliment.

Note pharmacocinétique :

Le térfiflunomide est excrété par voie digestive. En l'absence de procédure d'élimination accélérée, 8 mois en moyenne sont nécessaires pour atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/l, la clairance de la substance pouvant durer jusqu'à 2 ans chez certains patients. L'élimination du térfiflunomide peut être accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon actif.

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. C'est une maladie neurologique évolutive et invalidante qui représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France¹.

Son évolution générale et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles².

Au sein des formes évolutives de SEP, on distingue :

- Les formes récurrentes-rémittentes (SEP-RR), majoritaires, qui se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivée une progression du handicap entre les poussées ;
- Les formes dites secondairement progressives (SEP-SP), secondaires aux formes rémittentes et caractérisées par une progression continue du handicap à laquelle se surajoutent ou non des poussées ;
- Les formes dites primaires progressives (SEP-PP), caractérisées par une progression dès le début de la maladie sans phase de rémission à laquelle se surajoutent ou non des poussées.

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta (interférons bêta-1a et 1b) et l'acétate de glatiramère.

L'objectif de ces traitements est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. A l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces produits modifient la progression du handicap à long terme³.

Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication d'AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR⁴.

¹ C. Confavreux et S. Vukusic. «L'évolution naturelle de la sclérose en plaques» Rev. Prat 2006 ;, 56 :1313-20,

² Moreau T. Vie quotidienne et sclérose en plaques. Rev Neurol (Paris) 2001 ;157(8-9) :1157-62

³ HAS. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques. Juillet 2010. www.has-sante.fr

⁴ Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades suivants :

- les malades ayant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Les malades doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un malade dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères,
- les malades ayant une forme sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs d'AUBAGIO sont les médicaments immunomodulateurs, les interférons bêta et l'acétate de glatiramère, indiqués en première intention dans le traitement de la SEP-RR. Ils sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire à des rythmes variés (1 à 7 fois par semaine).

Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication restreinte aux formes très actives de SEP-RR⁴.

Tableau 1. Listes des spécialités indiquées dans le traitement de la SEP.

Spécialité (DCI) LABORATOIRE	Admin.	Indications*	Date de l'avis CT	SMR [§]	ASMR [§]	Prise en charge
AVONEX (IFN bêta-1a) BIOGEN IDEC	IM 1/semaine	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR. Patients avec un seul évènement démyélinisant à haut risque de SEP. 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
REBIF (IFN bêta-1a) MERCK SERONO	SC 3/semaine	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR. 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
		<ul style="list-style-type: none"> Patients avec un seul évènement démyélinisant à haut risque de SEP. 	20/06/2012	Important	ASMR V dans la prise en charge thérapeutique	Oui
BETAFERON (IFN bêta-1b) BAYER SANTE	SC 1 jour/2	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR. Patients avec un seul évènement démyélinisant à haut risque de SEP. 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
EXTAVIA (IFN bêta-1b) NOVARTIS PHARMA	SC 1 jour/2	<ul style="list-style-type: none"> Formes secondairement progressives de SEP. 	21/07/2010	Important	ASMR V par rapport à BETAFERON	Oui
COPAXONE acétate de glatiramère) TEVA PHARMA	SC 1/jour	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR. 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
		<ul style="list-style-type: none"> Patients avec un seul évènement démyélinisant à haut risque de SEP. 	06/04/2011	Important	ASMR V dans la prise en charge thérapeutique	Oui
A titre d'information						
TYSABRI (natalizumab) BIOGEN IDEC	Perfusion IV 1/mois	<ul style="list-style-type: none"> Patients présentant une forme très active de SEP-RR malgré un traitement par interféron bêta. SEP-RR sévère d'évolution rapide 	29/02/2012	Important dans les formes agressives de SEP-RR	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une forme agressive de SEP-RR [§]	Oui
GILENYA (fingolimod) NOVARTIS	Orale		20/07/2011	Important	ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique	Oui

* se reporter aux RCP des spécialités pour le libellé détaillé des indications.

§ se reporter aux avis de transparence pour le libellé complet des SMR et ASMR.

§ définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Conclusion

Les comparateurs d'AUBAGIO sont les interférons bêta et l'acétate de glatiramère, indiqués en première intention dans le traitement de la SEP-RR.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier présenté par le laboratoire repose sur quatre études :

- Deux études de phase III contrôlées double aveugle, TEMSO et TOWER, ayant évalué l'efficacité de tériflunomide versus placebo sur la diminution de la fréquence des poussées chez des patients atteints de SEP récurrente ; à l'issue de l'étude TEMSO, les patients avaient la possibilité de participer à une phase d'extension en ouvert de 5 ans dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long de terme de tériflunomide ;
- Une étude de phase III ouverte TENERE ayant comparé le tériflunomide et l'interféron bêta-1a (REBIF) sur le délai jusqu'à échec du traitement chez des patients atteints de SEP récurrente ;
- Une étude de phase II contrôlée double aveugle ayant évalué l'efficacité de tériflunomide versus placebo sur les paramètres IRM chez des patients atteints de SEP récurrente pendant 42 semaines. Les résultats de cette étude de phase II sont concordants avec ceux des deux études de phase III versus placebo et ne seront donc pas détaillés ici.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude TEMSO⁵

7.1.1.1 Méthodologie

L'étude TEMSO est une étude multicentrique randomisée double aveugle versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de tériflunomide aux doses de 7 et 14 mg chez des patients atteints de SEP récurrente.

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité de tériflunomide sur la diminution de la fréquence des poussées.

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Avoir entre 18 et 55 ans ;
- Etre atteint d'une SEP évoluant par poussées avec ou sans progression⁶ définie selon les critères de McDonald avec un score EDSS⁷ ≤ 5,5 ;
- Ayant présenté au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion ou au moins 2 poussées dans les 2 années précédant l'inclusion ;
- Non traités par corticoïdes dans les 4 semaines avant randomisation.

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio 1 :1 :1) :

- Placebo ;
- Tériflunomide 7 mg ;
- Tériflunomide 14 mg.

La durée du traitement a été de 108 semaines.

⁵ P. O'Connor et al. «Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis» N Eng J Med 2011; 365:1293-1303.

⁶ C'est-à-dire SEP-RR, SEP-SP ou SEP-PP

⁷ L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) permet d'évaluer la sévérité du handicap. L'examen neurologique est divisé en 8 domaines fonctionnels (DF). Un score de sévérité croissant de 0 à 6 ou 7 est attribué à chaque DF (4 majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres). Le score global EDSS va de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès). Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque DF et le nombre de SF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide). Un score de 5,5 correspond à « une déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée ».

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées, défini comme le nombre de poussées confirmées par année-patient.

Une poussée était définie par l'apparition d'un nouveau signe ou symptôme clinique - ou l'aggravation d'un signe ou symptôme clinique préexistant - persistant au minimum 24h, en l'absence de fièvre. Chaque poussée devait être confirmée par un second neurologue et répondre aux critères objectifs suivants :

- une augmentation de 1 point dans au moins deux domaines fonctionnels ou de 2 points dans un domaine fonctionnel⁷ (excepté pour les fonctions digestives, urinaires et cognitives) par rapport à l'évaluation précédente considérée comme stable sur le plan clinique ;
- ou une augmentation de 0,5 point du score EDSS (si le score EDSS = 0, une augmentation de 1.0 était nécessaire) par rapport à l'évaluation précédente.

Les principaux critères secondaires étaient :

- la progression du handicap définie par une progression persistante et confirmée à 3 mois de 1 point du score EDSS pour un score EDSS à l'inclusion $\leq 5,5$ ou de 0,5 point pour un score EDSS $> 5,5$;
- le pourcentage de patients sans poussées ;
- les paramètres IRM (nombre total de lésions, nombre et volume des lésions rehaussées par le Gd, volume des lésions T1 hypointenses, volume des lésions T2 et atrophie cérébrale) ;
- la qualité de vie (échelles EQ-5D, SF-36) et la fatigue (fatigue Impact Scale).

A l'issue de l'étude TEMSO, les patients avaient la possibilité de participer à une phase d'extension à 5 ans dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de tériflunomide. Les résultats de cette étude d'extension sont présentés dans la partie tolérance.

7.1.1.2 Résultats

Un total de 1 086 patients a été inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT). Au total, 26,7 % ont arrêté prématurément l'étude : 104/363 dans le groupe placebo, 91/366 dans le groupe tériflunomide 7 mg et 95/359 dans le groupe tériflunomide 14 mg.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de $37,9 \pm 8,8$ ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de SEP de 3,5 ans (minimum : 0,1 ; maximum : 31,6).

Une large majorité de patients (91,5 %) présentait une SEP-RR ; 51 patients (4,7 %) étaient atteints d'une SEP-SP et 42 patients (3,9 %) étaient atteints d'une SEP-PP.

Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,5 ; 249 patients (22,9 %) avaient un score EDSS $> 3,5$ à l'inclusion.

Au total, 73 % des patients n'avaient pas reçu de traitement de fond (interféron ou acétate de glatiramère) pour leur SEP dans les 2 années précédant leur inclusion.

Critère principal

La fréquence des poussées a été significativement diminuée dans les groupes tériflunomide par rapport au placebo : la diminution de la fréquence des poussées a été de 31,2 % dans le groupe tériflunomide 7 mg ($p < 0,01$ versus placebo) et de 31,5 % dans le groupe tériflunomide 14 mg ($p < 0,001$ versus placebo, cf. tableau 2).

Tableau 2. Taux annualisé de poussées dans l'étude TEMSO.

	Placebo n = 363	Térfunomide 7 mg n = 365	Térfunomide 14 mg n = 358
Nombre de patients avec ≥ 1 poussée, n (%)	184 (50,7)	154 (42,2)	141 (39,4)
Nombre total de poussées	335	233	227
Nombre total de patients-année	627,7	633,7	615,0
Taux annualisé de poussées ajusté*			
%	0,539	0,370	0,369
[IC 95 %]	[0,466 à 0,623]	[0,318 à 0,432]	[0,308 à 0,441]
RR		0,688	0,685
[IC 95 %]		[0,563 à 0,839]	[0,554 à 0,847]
Valeur de p		0,0002	0,0005

* dérivé d'un modèle de Poisson. Les variables d'ajustement étaient le traitement, le score EDSS à l'inclusion et la région.

Critères secondaires

- Progression du handicap

Le risque de progression du handicap confirmé à 3 mois a été réduit dans le groupe térfunomide 14 mg par rapport au placebo (Hazard ratio [HR] : 0,702 ; IC 95 % [0,506 à 0,973]). La diminution du risque de progression du handicap n'a pas été démontrée dans le groupe térfunomide 7 mg.

Il n'a pas été observé de différence entre térfunomide 7 et 14 mg et le placebo sur le risque de progression du handicap confirmé à 6 mois ($p = 0,1459$; $p = 0,1259$).

- Pourcentage de patients sans poussées

Le pourcentage estimé de patients sans poussée après 108 semaines (estimateur de Kaplan-Meier) était de 45,6 % (IC 95 % [0,402 à 0,510]) dans le groupe placebo, de 53,7 % (IC 95 % [0,483 à 0,591]) dans le groupe térfunomide 7 mg ($p < 0,01$ versus placebo) et de 56,5 % (IC 95 % [0,510 à 0,620]) dans le groupe térfunomide 14 mg ($p < 0,01$ versus placebo).

- Paramètres IRM

Les résultats sur les paramètres IRM (charge lésionnelle, nombre de lésions prenant le gadolinium, lésions hypointenses en T1 et lésions en T2) étaient en faveur de l'efficacité de térfunomide par rapport au placebo.

- Critères évalués par les patients

Il n'a pas été observé de différence entre le térfunomide et le placebo sur la fatigue et la qualité de vie évaluées par les patients.

Analyses en sous-groupes (prévues au protocole)⁸

Plusieurs analyses en sous-groupe selon les caractéristiques des patients à l'inclusion (score EDSS, nombre de poussées avant l'inclusion, type de SEP, traitement dans les deux années précédant l'inclusion) ont été réalisées.

L'efficacité de térfunomide sur le taux annualisé de poussées et sur la progression du handicap confirmé à 3 mois a été homogène dans les différents sous-groupes.

⁸ A. Miller et al. «Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis» Mult. Scler., vol. 18, pp. 1625-1632, 2012.

7.1.2 Etude TOWER

7.1.2.1 Méthodologie

L'étude TOWER est une étude multicentrique randomisée double aveugle versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du tériflunomide chez des patients atteints de SEP récurrente.

La méthodologie de l'étude TOWER est superposable à celle de l'étude TEMSO. Les critères d'inclusion des patients étaient identiques.

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio 1 :1 :1) : placebo, tériflunomide 7 mg ou tériflunomide 14 mg, administrés en une prise orale journalière.

La durée du traitement a été de 48 semaines au minimum (les patients ont reçu le traitement jusqu'à la fin de la période de traitement du dernier patient inclus).

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées défini comme le nombre de poussées confirmées par année-patient.

7.1.2.2 Résultats

Un total de 1 165 patients a été inclus dans l'analyse ITT. Au total, 32,9 % ont arrêté prématurément l'étude : 125/389 dans le groupe placebo, 134/408 dans le groupe tériflunomide 7 mg et 126/372 dans le groupe tériflunomide 14 mg.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 37,9 ± 9,3 ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de SEP de 3,17 ans (minimum : 0 ; maximum : 33,8).

Une très large majorité de patients (97,5 %) présentait une SEP rémittente.

Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,5 ; 284 patients (24,3 %) avaient un score EDSS > 3,5 à l'inclusion.

Au total, 67 % des patients n'avaient pas reçu de traitement de fond (interféron ou acétate de glatiramère) pour leur SEP dans les 2 années précédant leur inclusion.

Critère principal

La fréquence des poussées a été significativement diminuée dans les groupes tériflunomide par rapport au placebo : la diminution de la fréquence des poussées a été de 22,3 % dans le groupe tériflunomide 7 mg ($p < 0,05$ versus placebo) et de 36,3 % dans le groupe tériflunomide 14 mg ($p < 0,001$ versus placebo, cf. tableau 3).

Tableau 3. Taux annualisé de poussées dans l'étude TOWER.

	Placebo n = 363	Tériflunomide 7 mg n = 365	Tériflunomide 14 mg n = 358
Nombre de patients avec ≥ 1 poussée, n (%)	186 (47,9)	144 (35,4)	122 (33,0)
Nombre total de poussées	296	235	177
Nombre total de patients-année	608,4	614,0	573,6
Taux annualisé de poussées ajusté*			
%	0,501	0,389	0,319
[IC 95 %]	[0,432 à 0,581]	[0,332 à 0,457]	[0,267 à 0,381]
RR		0,777	0,637
[IC 95 %]		[0,630 à 0,958]	[0,512 à 0,793]
Valeur de p		0,0189	0,0001

* dérivé d'un modèle de Poisson. Les variables d'ajustement étaient le traitement, le score EDSS à l'inclusion et la région.

Critères secondaires

- Progression du handicap

Le risque de progression du handicap confirmé à 3 mois a été réduit dans le groupe tériflunomide 14 mg par rapport au placebo (Hazard ratio [HR] : 0,685 ; IC 95 % [0,467 à 1,004] ; $p = 0,0442$). Il n'a pas été démontré de différence sur le risque de progression du handicap entre le groupe tériflunomide 7 mg et le placebo.

Il n'a pas été observé de différence entre tériflunomide 7 et 14 mg et le placebo sur le risque de progression du handicap confirmé à 6 mois ($p = 0,8218$; $p = 0,4456$).

- Pourcentage de patients sans poussées

Le pourcentage estimé de patients sans poussée (estimateur de Kaplan-Meier) après 108 semaines était de 37,7 % (IC 95 % [0,302 à 0,452]) dans le groupe placebo, de 55,4 % (IC 95 % [0,488 à 0,620]) dans le groupe tériflunomide 7 mg ($p < 0,01$ versus placebo) et de 51,5 % (IC 95 % [0,502 à 0,595]) dans le groupe tériflunomide 14 mg ($p < 0,01$ versus placebo).

- Critères évalués par les patients

Il n'a pas été observé de différence entre le tériflunomide et le placebo sur la fatigue et la qualité de vie, évaluées par les patients.

7.1.3 Etude TENERE⁹

7.1.3.1 Méthodologie

L'étude TENERE est une étude multicentrique randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de tériflunomide et de l'interféron bêta-1a (REBIF) chez des patients atteints de SEP récurrente.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité du tériflunomide aux doses de 7 et 14 mg comparativement à l'interféron bêta-1a sur le délai jusqu'à échec du traitement.

Les critères d'inclusion des patients étaient identiques à ceux des études TEMSO et TOWER.

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio 1 :1 :1) :

- Tériflunomide 7 mg, un comprimé/jour ;
- Tériflunomide 14 mg, un comprimé/jour ;
- REBIF 22 ou 44 mcg, 3 injections sous-cutanées/semaine (augmentation progressive des doses les quatre premières semaines).

La durée du traitement a été de 48 semaines au minimum (les patients recevaient le traitement jusqu'à la fin de la période de traitement de 48 semaines du dernier patient inclus).

L'étude a été réalisée en ouvert. Les deux doses de tériflunomide ont été administrées en aveugle. Deux neurologues participaient à l'étude dans chaque centre : un neurologue « traitant » en charge de l'éligibilité des patients, de l'administration et de l'évaluation de la tolérance des traitements et un neurologue « évaluateur » en charge des examens cliniques et de l'évaluation du handicap.

Le critère principal était le délai de survenue de l'échec au traitement.

L'échec du traitement était défini comme la survenue d'une nouvelle poussée ou l'arrêt définitif du traitement quelle qu'en soit la cause.

Les principaux critères secondaires étaient le taux annualisé de poussées et l'évaluation de la fatigue et de la satisfaction des patients (l'échelle TSQM¹⁰).

⁹ Vermersch P et al. for the TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J.* 2013; online first version.

¹⁰ Le questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) est un auto-questionnaire qui évalue la satisfaction des patients selon quatre dimensions : satisfaction en termes d'efficacité (3 questions), d'événements indésirables (5 questions) de commodité (3 questions) et de satisfaction générale (3 questions). Le score de chaque dimension est compris entre 0 et 100 et plus le score est élevé plus la satisfaction est grande.

7.1.3.2 Résultats

Un total de 324 patients a été inclus dans la population en ITT. Au total, 22,2 % ont arrêté prématurément l'étude : 20/109 dans le groupe tériflunomide 7 mg, 22/111 dans le groupe tériflunomide 14 mg, 30/104 dans le groupe REBIF.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 36,3 ± 10 ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de SEP de moins d'un an (0,88 ; minimum : 0,1 ; maximum : 36,5).

Une très large majorité de patients (99,1 %) présentait une SEP rémittente.

Le score EDSS médian à inclusion était de 2,0 ; 40 patients (12,3 %) avaient un score EDSS > 3,5 à l'inclusion.

Au total, 81 % des patients n'avaient pas reçu de traitement de fond (interféron ou acétate de glatiramère) pour leur SEP dans les 2 années précédant leur inclusion.

Critère principal

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de tériflunomide par rapport à REBIF sur le délai de survenue de l'échec au traitement (voir tableau 4).

Tableau 4. Echec au traitement dans l'étude TENERE.

	Tériflunomide 7mg (n=109)	Tériflunomide 14mg (n=111)	Interféron bêta-1a SC (n=104)
Nombre de patients en échec au traitement	53 (48,6%)	42 (37,8%)	44 (42,3%)
Poussée	46 (42,2%)	26 (23,4%)	16 (15,4%)
Arrêt définitif de traitement	7 (6,4%)	15 (13,5%)	25 (24,0%)
Autre raison d'échec	0	1 (0,9%)	3 (2,9%)
Probabilités d'échec estimées selon Kaplan-Meier [IC 95%]			
24 semaines	0,257 [0,175-0,339]	0,243 [0,163-0,323]	0,298 [0,210-0,386]
48 semaines	0,358 [0,268-0,448]	0,333 [0,246-0,421]	0,365 [0,273-0,458]
96 semaines	0,588 [0,461-0,714]	0,411 [0,309-0,514]	0,444 [0,343-0,544]
HR (IC 95 %)	1,122 [0,752-1,674]	0,861 [0,564-1,314]	-
Valeur de p	0,5190	0,5953	-

Critères secondaires

- Taux annualisé de poussées

Le taux annualisé de poussées ajusté a été de 0,410 pour tériflunomide 7 mg, 0,259 pour tériflunomide 14 mg et 0,216 pour REBIF.

Une majorité de patients n'a eu aucune poussée pendant l'étude : tériflunomide 7 mg (57,8 %), tériflunomide 14 mg (76,6 %) et REBIF (84,6 %).

- Critères d'évaluation rapportés par les patients

La satisfaction des patients quant à leur traitement a été évaluée après 48 semaines par le questionnaire TSQM¹⁰. La satisfaction des patients a été plus élevée chez les patients traités par le tériflunomide par rapport à ceux recevant REBIF pour trois dimensions : la satisfaction globale (tériflunomide 14 mg : 68,8 versus REBIF : 61,0 ; p = 0,02), les effets indésirables (tériflunomide 14 mg : 93,1 versus REBIF : 71,4 ; p < 0,0001) et la commodité d'emploi (tériflunomide 14 mg : 89,9 versus REBIF : 61,9 ; p < 0,0001). Il n'a pas été observé de différence sur la dimension efficacité (tériflunomide 14 mg : 63,1 versus REBIF : 59,3 ; p = 0,28). L'interprétation de ces résultats doit rester prudente compte-tenu du caractère ouvert de l'étude TENERE.

Il n'a pas été observé de différence sur la fatigue entre les groupes tériflunomide et le groupe REBIF.

07.2 Effets indésirables

Le tériflunomide est le principal métabolite du léflunomide. Le profil de sécurité d'emploi du léflunomide chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique peut être pris en considération en cas de prescription du tériflunomide à des patients atteints de SEP.

7.2.1 Effets indésirables fréquents

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques chez les patients traités par le tériflunomide ont été : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, paresthésies, diarrhée, augmentation des ALAT, nausées et alopécie. En général, la diarrhée, les nausées et l'alopécie étaient d'intensité légère à modérée, transitoires et nécessitant rarement l'interruption du traitement.

7.2.2 Risques particuliers

Sauf précision, les données sont issues de l'analyse groupée des études de phase II et des études TEMSO et TOWER.

Effets hépatiques

De faibles augmentations des ALAT, inférieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été plus fréquemment observées dans les groupes traités par le tériflunomide que dans le groupe placebo (cf. tableau 5). La fréquence des élévations supérieures à 3 fois la LSN était comparable entre les 2 groupes de traitement. Ces élévations de transaminases sont généralement survenues au cours des 6 premiers mois de traitement et étaient réversibles après l'arrêt du traitement avec un retour à la normale dans un délai de plusieurs mois à plusieurs années.

Tableau 5. Augmentation des ALAT dans les études versus placebo (étude de phase 2, étude TEMSO et étude TOWER).

Augmentations des ALAT	Placebo (n = 806)	Tériflunomide 7 mg (n = 838)	Tériflunomide 14 mg (n = 786)
Patients testés	804	835	736
ALAT > 3 X LSN, n (%)	48 (6,0)	56 (6,7)	54 (6,9)
ALAT > 5 X LSN, n (%)	25 (3,1)	20 (2,4)	20 (2,6)
ALAT > 10 X LSN, n (%)	11 (1,4)	5 (0,6)	6 (0,8)
ALAT > 20 X LSN, n (%)	4 (0,5)	1 (0,1)	2 (0,3)

Il est recommandé de doser les enzymes hépatiques avant l'instauration du traitement par le tériflunomide, toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois de traitement puis toutes les 8 semaines.

Alopécie

Une alopécie rapportée sous la forme d'un amincissement des cheveux, d'une diminution de la masse capillaire ou d'une chute de cheveux a été observée chez 14,6 % des patients traités par 14 mg de tériflunomide contre 4,5 % des patients sous placebo. La plupart des cas sont généralement survenus au cours des 6 premiers mois avec une résolution observée chez 100 patients sur 115 (87 %) traités par le tériflunomide 14 mg. Le traitement a été interrompu en raison d'une alopécie chez 1,5 % des patients du groupe tériflunomide 14 mg versus 0,1 % dans le groupe placebo.

Infections

Il n'a pas été observé d'augmentation du nombre d'infections graves avec le tériflunomide 14mg (2,5 %) par rapport au placebo (2,5 %).

Effets hématologiques

Un effet indésirable hématologique a été rapporté chez 10,3 % des patients du groupe tériflunomide 7 mg, 8,7 % des patients du groupe tériflunomide 14 mg versus 2,6 % des patients du groupe placebo¹¹. Il s'agissait généralement d'une diminution du nombre de leucocytes, essentiellement des neutrophiles et des lymphocytes, inférieure à 15 % par rapport aux valeurs initiales. En moyenne, cette diminution est apparue au cours des 6 premières semaines de traitement et s'est stabilisée au cours du traitement.

Deux cas de neutropénie de grade 4 (sous tériflunomide 7 mg) et deux cas de lymphopénie de grade 4 (un sous tériflunomide 7 mg et un sous tériflunomide 14 mg) ont été rapportés.

Ces 4 cas ont tous été spontanément résolutifs avec poursuite du traitement par le tériflunomide chez 3 d'entre eux.

L'effet sur la numération des globules rouges (< 3 %) et des plaquettes (< 10 %) était moins prononcé.

Neuropathies périphériques

Des neuropathies périphériques (incluant polyneuropathies et syndromes du canal carpien) confirmées par électromyogramme ont été observées chez 0,6 % des patients ayant reçu le placebo contre 2,2 % des patients traités par le tériflunomide 14mg¹².

Chez 4 patients traités par le tériflunomide 14 mg, la neuropathie périphérique a entraîné un arrêt de traitement. La neuropathie a été résolutive chez 2 patients après l'arrêt du traitement.

Grossesses

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction. Le tériflunomide s'est avéré embryotoxique et tératogène chez le rat et le lapin.

Sur 43 grossesses survenues chez des patientes exposées au tériflunomide, l'issue a été connue chez 40 d'entre elles : 12 nouveau-nés, 8 fausses-couches spontanées et 20 interruptions volontaires de grossesse.

Le tériflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques inférieures à 0,02 mg/l. L'élimination de tériflunomide peut être accélérée par l'administration de colestyramine ou de charbon actif. Lorsque la concentration plasmatique de tériflunomide est inférieure à 0,02 mg/l, un deuxième dosage doit être réalisé après un délai minimal de 14 jours. Aucun risque pour le fœtus n'est attendu si la concentration plasmatique de tériflunomide lors de ces 2 dosages est inférieure à 0,02 mg/l.

7.2.3 Tolérance à long terme

Les études TEMSO et l'étude de phase II ont été suivies d'une phase d'extension en ouvert de 5 et 7 ans respectivement.

Au total, 742 patients/1 086 ont participé à la phase d'extension de l'étude TEMSO et 147 patients/179 ont participé à la phase d'extension de l'étude de phase II.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par tériflunomide ont été : des rhinopharyngites, céphalées et augmentations des ALAT.

Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable inattendu pouvant être attribué à une exposition prolongée au tériflunomide.

¹¹ Ces données versus placebo sont issues de l'analyse groupée de l'étude de phase II et de l'étude TEMSO.

¹² Les données versus placebo sur les neuropathies périphériques confirmées par électromyogramme n'étaient disponibles que pour l'étude de phase II et l'étude TEMSO.

07.3 Résumé & discussion

■ Deux études (TEMSO 1 086 patients et TOWER 1 165 patients) randomisées en double aveugle ont comparé le tériflunomide (7 et 14 mg/j) au placebo chez des patients atteints de SEP récurrente, majoritairement récurrentes-rémittentes (SEP-RR), et dont le score EDSS à l'inclusion était < 3,5 chez 75 % des patients.

Le tériflunomide 14 mg a réduit le taux annualisé de poussées comparativement au placebo :

- 0,37 versus 0,54 (RR : 0,72 ; IC 95 % [0,58 à 0,89]) dans l'étude TEMSO ;
- 0,32 versus 0,50 (RR : 0,63 ; IC 95 % [0,50 à 0,79]) dans l'étude TOWER.

Dans les deux études TEMSO et TOWER, le tériflunomide 14 mg a réduit le risque de progression du handicap confirmé à 3 mois mais pas à 6 mois.

Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont très limitées (analyses en sous-groupes de l'étude TEMSO).

■ Une étude (TENERE) randomisée en ouvert (avec évaluateur en aveugle) a comparé le tériflunomide (7 et 14 mg/j) à l'interféron bêta-1a REBIF chez 324 patients atteints de SEP récurrente. Le tériflunomide 14 mg n'a pas été supérieur à l'interféron bêta-1a REBIF sur le risque d'échec au traitement.

La Commission regrette l'absence de données comparatives supplémentaires sur l'efficacité de tériflunomide versus traitement actif sur la fréquence des poussées et la progression du handicap chez les patients atteints de SEP-RR.

■ Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le tériflunomide dans les études cliniques ont été : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, paresthésies, diarrhée, augmentation des ALAT, nausées et alopécie. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé chez les patients exposés à plus long terme au tériflunomide dans les phases d'extension de l'étude TEMSO et de l'étude de phase II.

■ Le tériflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques inférieures à 0,02 mg/l, ce qui peut être accéléré par l'administration de colestyramine ou de charbon actif.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta 1a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta-1b (BETAFERON et EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée (BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, COPAXONE) ou intramusculaire (AVONEX).

AUBAGIO comprimé administré par voie orale en une prise par jour est une alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère dans le traitement de fond de la SEP-RR.

Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont trop limitées pour recommander AUBAGIO dans ce groupe de malades.

Un dosage des enzymes hépatiques doit être effectué à l'instauration du traitement puis à intervalles réguliers.

AUBAGIO est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques inférieures à 0,02 mg/l, ce qui peut être accéléré par l'administration de colestyramine ou de charbon actif (cf. RCP).

AUBAGIO comprimé administré par voie orale en une prise par jour est une alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère dans le traitement de fond de la SEP-RR.

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 sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds. Les formes récurrentes-rémittentes (SEP-RR), majoritaires se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivée de progression du handicap entre les poussées.

- ▶ AUBAGIO est un traitement de fond à visée préventive des poussées de SEP-RR.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont les interférons bêta et l'acétate de glatiramère.

▶ *Intérêt de santé publique*

La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants. Débutant en moyenne à l'âge de 30 ans (20-40 ans) avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le fardeau en termes de santé publique représenté par les formes rémittente récurrente de la SEP est considéré comme modéré.

Réduire les limitations fonctionnelles induites par la sclérose en plaques et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 65 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats de la seule étude de phase III ouverte, versus comparateur actif (interféron bêta1-a), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du tériflunomide en termes de réduction de la morbidité (réduction des poussées et progression du handicap) mais l'amélioration de la satisfaction du patient vis-à-vis du traitement mesurée sur l'échelle Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication a été statistiquement significative sur 3 des 4 dimensions évaluées.

Les effets indésirables d'intérêt particulier rapportés dans les études pivots ont été : alopecie, effets hépatiques, hématologiques et neuropathies périphériques.

De par la mise à disposition d'une forme orale évitant les injections répétées sous-cutanées ou intramusculaires, un impact sur l'organisation des soins (recours aux infirmières) pourrait être présumé, toutefois cet impact est difficilement évaluable compte tenu des auto-injections pratiquées.

La spécialité AUBAGIO n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AUBAGIO dans son indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AUBAGIO est important.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence d'étude comparative concluante versus traitement actif, AUBAGIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente (SEP-RR). La Commission de la transparence reconnaît cependant l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale en alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère.

09.3 Population cible

La prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 126 / 100 000 au 31 décembre 2012 pour le régime général¹³. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 83 000.

Parmi elles, environ 60 % auraient une SEP de forme rémittente¹⁴, soit près de 50 000 malades.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication. 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.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

¹³ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

¹⁴ HAS. Commission de la transparence. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère. Juillet 2010. www.has-sante.fr