



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

tériflunomide

AUBAGIO 14 mg, comprimé pelliculé
Nouvelle indication

AUBAGIO 7 mg, comprimé pelliculé
Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémitteuses de sclérose en plaques (SEP-RR), au regard des alternatives disponibles.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La mise en place précoce d'un traitement de fond est recommandée dès la validation du diagnostic de SEP chez l'enfant. Plusieurs options thérapeutiques sont proposées en première intention et disposent d'une AMM pédiatrique : les interférons bêta 1-a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta 1-b (EXTAVIA et BETAFERON) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Parmi ces spécialités, seule REBIF (interféron bêta 1-a) dispose d'une AMM chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les autres uniquement chez les patients de plus de 12 ans.

La Commission a évalué en 2019 l'extension d'indication des spécialités GILENYA (fingolimod) en traitement de fond des formes très actives de SEP-RR des patients âgés de 10 ans et plus. Elle a considéré que GILENYA (fingolimod) constituait un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et étant les suivants :

- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP ou,
- patients présentant une SEP-RR 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.

La Commission a également souligné qu'une surveillance des patients était nécessaire, conformément au RCP et plan de gestion des risques, en raison du profil de tolérance de GILENYA (fingolimod), notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque (brady-arythmie) après la première dose, d'infections, de convulsions et de cancer de la peau.

La spécialité TYSABRI (natalizumab) ne dispose pas d'AMM pédiatrique mais est néanmoins citée par le PNDS 2019 comme option thérapeutique en situation de 2^{ème} ligne après échec des immunomodulateurs en cas de maladie sévère et d'évolution rapide. Il convient de contacter un centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle pour l'utilisation de cette spécialité au sein de la population pédiatrique.

Place de AUBAGIO (térfilunomide) dans la stratégie thérapeutique de traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de SEP-RR :

Compte tenu :

- du résultat non statistiquement significatif sur le critère de jugement principal (délai de survenue de la première poussée clinique) dans l'étude TERIKIDS, comparative *versus* placebo, ne permettant pas d'écarter une perte de chance pour les patients au regard des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,
- de l'absence d'étude réalisée *versus* comparateur actif alors que celle-ci était réalisable dans un contexte où des molécules immunomodulatrices sont disponibles depuis plusieurs années,
- des données de tolérance dans la population pédiatrique limitées à long terme, en particulier chez des patients débutant ce traitement à un très jeune âge,

la Commission considère que AUBAGIO (térfilunomide) n'a pas de place dans la prise en charge des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique de AUBAGIO (tériflunomide) 14 mg, comprimé pelliculé Inscription de AUBAGIO (tériflunomide) 7 mg, comprimé pelliculé
Indication concernée	AUBAGIO est indiqué dans le traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM, au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet.
ISP	AUBAGIO (tériflunomide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - du résultat non statistiquement significatif sur le critère de jugement principal (délai de survenue de la première poussée clinique) dans l'étude TERIKIDS, comparative <i>versus</i> placebo, ne permettant pas d'écarter une perte de chance pour les patients au regard des comparateurs cliniquement pertinents disponibles, - de l'absence d'étude réalisée <i>versus</i> comparateur actif alors que celle-ci était réalisable dans un contexte où des molécules immunomodulatrices sont disponibles depuis plusieurs années, - des données de tolérance dans la population pédiatrique limitées à long terme, en particulier chez des patients débutant ce traitement à un très jeune âge, la Commission considère que AUBAGIO (tériflunomide) n'a pas de place dans la prise en charge des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR)
Population cible	Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique de la spécialité AUBAGIO (tériflunomide) 14 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour le traitement des **enfants âgés de 10 ans et plus** atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

La spécialité AUBAGIO (tériflunomide) 14 mg est un agent immunomodulateur qui a obtenu une indication initiale dans la population adulte le 26 août 2013 selon une procédure centralisée. AUBAGIO (tériflunomide) a fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA). L'extension d'indication pédiatrique faisant l'objet du présent avis a été octroyée le 17 juin 2021.

Dans son avis d'inscription du 5 mars 2014¹, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de la spécialité AUBAGIO (tériflunomide) 14 mg était important dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR et qu'en l'absence d'étude comparative concluante *versus* traitement actif, AUBAGIO (tériflunomide) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la SEP-RR.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 2 octobre 2019², la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de la spécialité AUBAGIO (tériflunomide) 14 mg restait important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE demande également l'inscription d'un nouveau dosage à 7 mg de AUBAGIO (tériflunomide), comprimé pelliculé sur les mêmes listes et dans la même indication, uniquement chez les enfants âgés de 10 ans et plus ayant un poids ≤ 40 kg (conformément au RCP).

02 INDICATION

« AUBAGIO est indiqué dans le traitement [...] des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

[...]

Population pédiatrique (10 ans et plus)

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus) dépend du poids corporel :

- Patients pédiatriques ayant un poids > 40 kg : 14 mg une fois par jour.
- Patients pédiatriques ayant un poids ≤ 40 kg : 7 mg une fois par jour.

Les patients pédiatriques qui atteignent un poids stable supérieur à 40 kg doivent poursuivre avec 14 mg une fois par jour.

Les comprimés pelliculés peuvent être pris avec ou sans aliments.

Populations spécifiques

¹ Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (tériflunomide) du 05/03/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf (consulté en ligne le 06/01/2022).

² Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (tériflunomide) du 02/10/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17815_AUBAGIO_PIS_RI_Avis2_CT17815.pdf (consulté en ligne le 29/11/2021).

[...]

Population pédiatrique (moins de 10 ans)

La sécurité d'emploi et l'efficacité du tériflunomide chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible ».

04 BESOIN MEDICAL

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC). Elle est généralement diagnostiquée chez l'adulte jeune (vers 30 ans) et est à prédominance féminine. Cette maladie peut toutefois se déclarer durant l'enfance ou l'adolescence mais reste rare puisque 3 à 10% de patients ayant une SEP ont moins de 18 ans, et 0,2 à 0,4% ont moins de 10 ans³. La SEP de l'enfant est une maladie rare contrairement à l'adulte, l'incidence varie entre 0,66 à 1,66 / 100 000 enfants en fonction des pays. En France, on estime que 25 à 30 nouveaux patients âgés de 16 ans ou moins sont diagnostiqués par an³.

La SEP est définie par la dissémination dans le temps et dans l'espace des poussées. Les poussées se traduisent par l'apparition de symptômes neurologiques, allant d'une simple gêne sensitive à une hémiplégie ou paraplégie, qui ont une durée de plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou autres infections associées. Chez l'enfant, l'âge médian lors de la première poussée est de 11,9 ans (écart : 2-16 ans) et le délai médian entre la première et la deuxième poussée est de 8 mois (extrêmes : 1-111 mois)².

La présentation clinique est mono- ou polysymptomatique avec des manifestations cliniques diverses qui varient selon l'âge : troubles sensitifs (fourmillements, décharges, engourdissements, etc.), troubles moteurs (faiblesse ou raideur musculaire, troubles de l'équilibre et de la marche, etc.), troubles visuels (douleur oculaire, vision floue ou double, baisse de l'acuité visuelle, etc.), troubles cognitifs (troubles de la concentration, du langage, etc.) et signes généraux (fatigue, anxiété, etc.). Des tableaux de myélite transverse ou de névrite optique rétro-bulbaire (15 à 25% des cas³) sont aussi observés.

Chez l'enfant, les manifestations cliniques sont différentes de celles observées chez l'adulte, surtout si l'enfant est jeune (altération de l'état de conscience, encéphalomyélite, etc.). Chez l'adolescent, elles sont le plus souvent similaires à celles observées chez l'adulte.

Le diagnostic de SEP chez l'enfant et l'adolescent repose sur une combinaison de critères cliniques et d'imagerie (IRM) définis par l'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*, qui prennent en compte les critères de McDonald (2010)⁴. La révision des critères McDonald (2017) a permis de poser un diagnostic de plus en plus précoce et précis de la SEP. Le diagnostic de SEP de l'enfant est ainsi retenu dans l'une des situations suivantes :

- 2 poussées cliniques ou plus, sans signe encéphalitique, séparées d'au moins 30 jours, avec atteinte neurologique polysymptomatique, présumées de cause inflammatoire,
- une poussée clinique, sans signe encéphalitique, associée à des critères IRM de démyélinisation (critère révisé), suivie d'une IRM de contrôle montrant au moins une nouvelle lésion inflammatoire avec ou sans prise de gadolinium (Gd), permettant de retenir le critère de dissémination temporelle,
- un épisode d'encéphalomyélite aiguë disséminé (EMAD) suivi plus de 3 mois après d'un événement neurologique sans signe encéphalitique associé à de nouvelles lésions de démyélinisation sur l'IRM (critère révisé),
- chez les enfants de 12 ans et plus, une première poussée clinique, ne remplissant pas les critères d'EMAD avec une IRM retrouvant les critères spatiaux et temporels (avec en particulier des lésions prenant et d'autres ne prenant pas le contraste) de démyélinisation (critère révisé).

³ PNDS. Sclérose en plaques de l'enfant. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf (consulté en ligne le 30/11/2021).

⁴ Polman C., Reingold S.C., anwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.

Une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) peut également être réalisée pour mettre en évidence certaines caractéristiques biologiques et éliminer les diagnostics différentiels³.

Trois formes de la maladie peuvent être définies selon leur activité inflammatoire et l'évolution du handicap : les SEP rémittentes-récurrentes (SEP-RR), les SEP secondairement progressives (SEP-SP) et les SEP primaires progressives (SEP-PP).

La forme la plus fréquente de la SEP de l'enfance est la forme rémittente-récurrente (> 95%), comme chez l'adulte, caractérisée par une activité inflammatoire définie par la survenue d'épisodes démyélinisants (poussées) associés à des lésions localisées dans la substance blanche du SNC et entrecoupées de périodes de rémission. La forme secondairement progressive représente l'évolution tardive de la SEP-RR avec une neurodégénérescence continue se traduisant par une progression d'un handicap irréversible avec ou sans persistance d'une activité inflammatoire.

Dans les SEP-RR pédiatriques, la progression vers une forme secondairement progressive est généralement plus lente que chez l'adulte avec toutefois un handicap irréversible apparaissant à un âge plus précoce du fait de l'âge de début de la maladie.

► Prise en charge thérapeutique

Le traitement de fond de la SEP-RR de l'enfant et de l'adolescent repose en première intention sur l'utilisation d'immunomodulateurs dont les interférons bêta (spécialités AVONEX, EXTAVIA, REBIF et BETAFERON) et la spécialité COPAXONE (acétate de glatiramère)³. Parmi ces spécialités, seul REBIF (interféron bêta 1-a) dispose d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 ans et plus. Les autres disposent d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans.

La Commission a évalué en 2019⁵ l'extension d'indication des spécialités GILENYA (fingolimod) en traitement de fond des **formes très actives** de SEP-RR des patients âgés de 10 ans et plus. Elle a considéré que GILENYA (fingolimod) constituait un traitement de première ou deuxième intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes d'enfants/adolescents âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et présentant :

- une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP,

ou

- une SEP-RR 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.

La Commission a également souligné qu'une surveillance des patients était nécessaire, conformément au RCP et Plan de Gestion des Risques (PGR), en raison du profil de tolérance de GILENYA (fingolimod), notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque (brady-arythmie) après la première dose, d'infections, de convulsions et de cancer de la peau.

La spécialité TYSABRI (natalizumab) ne dispose pas d'AMM pédiatrique mais est néanmoins citée par le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2019 comme option thérapeutique en situation de deuxième ligne de traitement après échec des immunomodulateurs en cas de maladie sévère et d'évolution rapide³. Il convient de contacter un centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle pour l'utilisation de cette spécialité au sein de la population pédiatrique³.

Au total, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces réduisant la survenue des poussées, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie, dans le traitement de la SEP-RR de l'enfant et l'adolescent âgés de 10 ans et plus.

⁵ Avis de la Commission de la Transparence de GILENYA (fingolimod) du 20/02/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17542_GILENYA_PIC_EI_Avis2_CT17345&17542.pdf (consulté en ligne le 14/12/2021).

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de AUBAGIO (tériflunomide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'enfant âgé de 10 ans et plus dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

05.1 Médicaments

Les traitements de fond de la SEP-RR disposant d'une AMM pédiatrique (chez l'enfant et/ou l'adolescent) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Interférons bêta						
REBIF (interféron β 1-a) <i>MERCK SERONO</i>	Non	REBIF est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes. Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées[...]. N.B. : le RCP précise un usage possible chez l'enfant et l'adolescent <u>à partir de 2 ans</u>	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap des spécialités REBIF (interféron β 1-a), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
AVONEX (interféron β 1-a) <i>BIOGEN</i>	Non	AVONEX est indiqué dans le traitement : - Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. [...] - Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont	02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité AVONEX (interféron β 1-a), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	Oui

		considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. N.B. : le RCP précise un usage possible chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans				
BETAFERON (interféron β 1-b) BAYER SANTE	Non	Indiqués dans le traitement : - Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité BETAFERON (interféron β 1-b), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
EXTAVIA (interféron β 1-b) NOVARTIS PHARMA SAS	Non	- Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. [...] N.B. : le RCP précise un usage possible chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			21/07/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	La spécialité EXTAVIA (interféron β 1-b) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à BETAFERON (interféron β 1-b) dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
Autres médicaments de la SEP-RR						
COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie (acétate de glatiramère) TEVA SANTE	Non	COPAXONE est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP). COPAXONE n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques. » N.B. : le RCP précise un usage possible chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité COPAXONE (acétate de glatiramère), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	

GILENYA (fingolimod) NOVARTIS PHARMA SAS	Non	<p>GILENYA est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques ou - Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente 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. 	20/02/2019 (extension d'indication)	Important (pas d'ISP)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité du fingolimod <i>versus</i> interféron (IFN) β-1a sur le taux annualisé de poussée et le nombre de lésions en T2 nouvelles ou élargies dans un essai clinique de phase III chez des enfants et adolescents âgés de 15 ans en moyenne et majoritairement atteints de SEP-RR à un stade précoce, - des analyses post hoc dans les SEP-RR très actives (population de l'AMM) qui suggèrent également la supériorité du fingolimod <i>versus</i> IFN β-1a sur ces critères de jugement mais de l'impossibilité d'estimer de manière robuste la quantité d'effet réelle du fingolimod dans cette population, - de l'absence d'analyse statistique prévue à priori documentant la progression du handicap et la qualité de vie des patients, - et des incertitudes majeures sur la tolérance du fingolimod à moyen et long terme, notamment en raison de troubles du rythme cardiaque, chez ces patients pédiatriques débutant le traitement à un âge précoce, <p>la Commission considère que GILENYA apporte amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de fond des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus.</p>	Oui
---	-----	---	---	--------------------------	---	-----

* CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; ISP : intérêt de santé publique ; RI : renouvellement d'inscription.

La spécialité TYSABRI⁶ (natalizumab) est citée par les recommandations nationales (PNDS, Sclérose en Plaques de l'enfant de 2019⁷) en utilisation hors AMM chez l'enfant et l'adolescent en deuxième ligne des formes sévères de la SEP et résistantes aux immunomodulateurs ; elle est par conséquent retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de la spécialité AUBAGIO (térfunomide).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap et la symptomatologie, la prise en charge de la SEP-RR repose également sur :

- les soins de support et les traitements de la douleur en particulier,
- la rééducation,
- les traitements symptomatiques de la spasticité (baclofène, dantrolène, toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère),
- les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens,
- et les dispositifs médicaux selon le niveau de handicap : canne, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne, etc.,

Ces différentes prises en charge n'étant pas à visée préventive des poussées, elles ne sont par conséquent pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité AUBAGIO (térfunomide) dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de SEP (SEP-RR) de l'enfant âgé de 10 ans et plus sont :

- les médicaments ayant l'AMM en pédiatrie et étant cités dans le tableau ci-dessus,
- le médicament hors AMM pédiatrique : la spécialité TYSABRI (natalizumab).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité AUBAGIO (térfunomide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 12 septembre 2012 pour la population adulte uniquement, et dans un périmètre plus large que celui de l'AMM européenne, à savoir : « AUBAGIO est un inhibiteur de la synthèse de pyrimidine et est indiqué pour le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques, qui inclut le syndrome clinique isolé (CIS), la sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) et la forme secondairement progressive, chez l'adulte ».

L'extension d'indication pédiatrique d'AUBAGIO (térfunomide) n'a pas été approuvée aux États-Unis.

⁶ La spécialité TYSABRI (natalizumab) est indiquée « en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond,

ou

- Patients présentant une SEP-RR 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'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente ».

⁷ PNDS. Sclérose en plaques de l'enfant. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf (consulté en ligne le 30/11/2021).

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Populations Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	AMM
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne	Non	Prise en charge limitée à la population adulte
Italie	Absence de demande de prise en charge	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les principales évaluations réalisées par la Commission **dans la primo-indication chez l'adulte** sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Date de l'avis	2 octobre 2019 (renouvellement de l'inscription de AUBAGIO 14 mg)
Indication	AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP.
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par la spécialité AUBAGIO reste important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention.

Date de l'avis	5 octobre 2016 (modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP de AUBAGIO 14 mg)
Indication	AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP.
Modifications apportées	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout des événements indésirables rapportés sous tériflunomide 7 mg au cours des études cliniques ayant une fréquence de survenue de 1% supérieure ou égale à celle observée sous placebo : céphalées (très fréquent), palpitations, arthralgie et augmentation de la créatine phosphokinase (fréquents). - Rectificatif des données de fréquence des neuropathies périphériques confirmées par tests de conduction nerveuse survenues au cours des études contrôlées <i>versus</i> placebo. - Ajout des événements (fréquence inconnue) rapportés avec le tériflunomide depuis sa commercialisation : infections sévères y compris les sepsis, réactions d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème, pancréatite, stomatite et réactions cutanées sévères.
Conclusions de la Commission	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

Date de l'avis	4 février 2015 (modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP de AUBAGIO 14 mg)
Indication	AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP.
Modifications apportées	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du 24/07/2014 visant à intégrer au RCP les résultats d'une nouvelle étude clinique sur l'effet de tériflunomide sur la vaccination. - Variation du 25/09/2014 visant à intégrer au RCP les résultats d'une étude de phase III TOPIC ayant évalué l'efficacité et la tolérance de tériflunomide chez des patients présentant un premier événement démyélinisant.

Conclusions de la Commission	La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.
Date de l'avis	5 mars 2014 (inscription de AUBAGIO 14 mg)
Indication	AUBAGIO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP.
SMR	La Commission considère que le service médical rendu par AUBAGIO est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	En l'absence d'étude comparative concluante <i>versus</i> traitement actif, AUBAGIO (térfunomide) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de AUBAGIO (térfunomide) 14 mg dans le traitement des **patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR)** et la demande d'inscription du complément de gamme AUBAGIO (térfunomide) 7 mg, comprimé pelliculé, reposent sur une étude clinique de phase III (étude TERIKIDS)⁸ multicentrique, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo réalisée chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de SEP-RR. L'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du térfunomide par rapport au placebo chez ces patients. Le laboratoire a également fourni les résultats intermédiaires de la période d'extension en ouvert de cette étude.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données d'efficacité précédemment évaluées chez l'adulte

Les données d'efficacité relatives à l'adulte sont issues de l'avis d'inscription du 5 mars 2014⁹, de l'avis de modification des conditions d'inscription du 4 février 2015¹⁰ et de l'avis de renouvellement d'inscription du 2 octobre 2019¹¹ de la spécialité AUBAGIO (térfunomide) 14 mg.

⁸ Chitnis T., Banwell B., Kappos L., et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021 20(12):1001-1011.

⁹ Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (térfunomide) du 05/03/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf (consulté en ligne le 09/12/2021).

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (térfunomide) du 04/02/2015.

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (térfunomide) du 02/10/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17815_AUBAGIO_PIS_RI_Avis2_CT17815.pdf (consulté en ligne le 09/12/2021).

► **Inscription AUBAGIO (térfunomide) 14 mg (avis du 5 mars 2014⁹)**

- « Deux études (TEMPO¹² 1 086 patients et TOWER¹³ 1 165 patients) randomisées en double aveugle ont comparé le térfunomide (7 et 14 mg/j) au placebo chez des patients atteints de SEP récurrente, majoritairement récurrentes-rémitteuses (SEP-RR), et dont le score EDSS à l'inclusion était < 3,5 chez 75 % des patients.

Le térfunomide 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 TEMPO ;
- 0,32 *versus* 0,50 (RR : 0,63 ; IC 95 % [0,50 à 0,79]) dans l'étude TOWER.

Dans les deux études TEMPO et TOWER, le térfunomide 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 TEMPO).

- Une étude (TENERE) randomisée en ouvert (avec évaluateur en aveugle) a comparé le térfunomide (7 et 14 mg/j) à l'interféron bêta-1a REBIF chez 324 patients atteints de SEP récurrente. Le térfunomide 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 térfunomide *versus* traitement actif sur la fréquence des poussées et la progression du handicap chez les patients atteints de SEP-RR [...] ».

► **Modification des conditions d'inscription AUBAGIO (térfunomide) 14 mg (avis du 4 février 2015¹⁰)**

« **Variation du 25/09/2014 visant à intégrer au RCP les résultats d'une étude de phase III TOPIC ayant évalué l'efficacité et la tolérance de térfunomide chez des patients présentant un premier événement démyélinisant :**

Le RCP mentionne désormais (rubrique 5.1 propriétés pharmacodynamiques) : « l'étude TOPIC était une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo qui a évalué le térfunomide aux doses de 7 mg ou 14 mg en une prise par jour pendant une période allant jusqu'à 108 semaines chez des patients ayant eu un 1^{er} événement démyélinisant (âge moyen 32,1 ans). Le critère primaire était le délai de survenue d'un second événement clinique (poussée). Au total 618 patients ont été randomisés pour recevoir du térfunomide 7 mg (205) ou 14 mg (216) ou le placebo (197). Le risque d'apparition d'un second événement clinique sur 2 ans était de 35,9% dans le groupe placebo et 24,0% dans le groupe térfunomide 14 mg (risque relatif 0,57 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,38 à 0,87, p=0,0087). Les résultats de l'étude TOPIC ont confirmé l'efficacité du térfunomide chez les patients atteints de SEP rémittente (incluant les SEP rémittentes à un stade précoce ayant eu un 1^{er} événement clinique démyélinisant et des lésions IRM disséminées dans le temps et dans l'espace). »

Le libellé d'indication de térfunomide reste inchangé.

Les résultats de tolérance de cette étude regroupés à ceux des 3 autres études *versus* placebo ont conduit à l'actualisation de la rubrique 4.8 effets indésirables sans modification substantielle du profil d'effets indésirables ».

► **Avis de renouvellement d'inscription AUBAGIO 14 mg (avis du 2 octobre 2019¹¹)**

« Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

[...]

- les résultats de phase d'extension d'une étude de phase III comparative, randomisée en ouvert (TENERE), ayant comparé le térfunomide à l'interféron bêta-1a (REBIF) sur le délai jusqu'à échec du traitement chez des patients atteints de SEP récurrente. A titre d'information, cette étude n'a pas mis en évidence la supériorité du térfunomide par rapport à l'interféron bêta-1a (REBIF) sur le délai de survenue de l'échec au traitement (critère de jugement principal).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission»

¹² O'Connor P., Wolinsky J.S., Confravreux C., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med. 2011; 365:1293-1303.

¹³ Confravreux C., O'Connor P., Comi G., et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):247-56.

8.1.2 Données issues de l'étude clinique réalisée chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans : étude TERIKIDS

► Méthodologie de l'étude

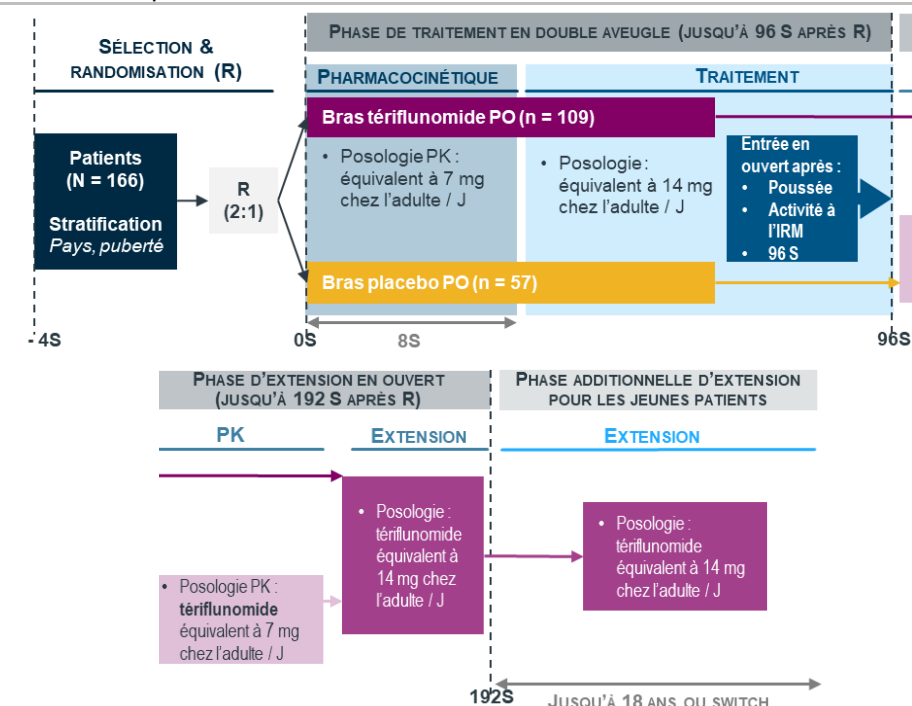
	Etude TERIKIDS ¹⁴ – phase de traitement en double-aveugle
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02201108
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de AUBAGIO (térfunomide) chez les enfants et les adolescents de 10 à 17 ans atteints de forme récurrente de SEP (SEP-R) par rapport au placebo.
Type de l'étude	Étude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo, en groupe parallèles. Une stratification a été effectuée sur : le pays dans lequel le patient est traité et le statut pubertaire du patient.
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (premier patient inclus – dernier patient ayant complété l'étude) : 16/07/2014 - 25/10/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 27/11/2019 Etude conduite dans 57 centres dans 22 pays (dont 5 centres en France, soit 17 patients français)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 10 ans à moins de 18 ans au moment de la randomisation, - Patient présentant une SEP-RR selon les critères pédiatriques de McDonalds (2010) et de l'<i>International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group</i> (2012) avec : <ul style="list-style-type: none"> • au moins 1 poussée dans les 12 mois précédant la sélection ou, • au moins 2 poussées dans les 24 mois précédant la sélection.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Score EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) > 5,5 lors des visites de sélection ou de randomisation¹⁵, - Poussée dans les 30 jours précédant la randomisation, - Poids corporel < 20 kg, - Contre-indication à l'IRM (i.e. pacemaker, implant ou matériel métallique dans des zones à haut risque, antécédents connus d'allergie à un produit de contraste), - Utilisation de traitements corticoïdes (hormone adrénocorticotrophique (ACTH) ou corticostéroïdes systémiques) 2 semaines avant l'IRM, - Patient traité par acétate de glatiramer, interférons ou diméthylfumarate au cours du mois précédant la randomisation, fingolimod ou immunoglobulines par voie IV au cours des 3 mois précédant la randomisation, natalizumab ou autre agent immunosuppresseur ou immunomodulateur (cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate) au cours des 6 mois précédant la randomisation, cladribine ou mitoxantrone au cours des 2 ans précédant la randomisation, alemtuzumab à tout moment, tout médicament expérimental au cours des 6 mois précédant la randomisation ou cholestyramine au cours des 4 semaines précédant la randomisation, - Infection significative persistante ou sévère, - Hépatite active ou maladie hépatobiliaire ou antécédents connus d'hépatite sévère, - Altération de la fonction hépatique ou élévation persistante du taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine directe (> 2 x LSN), - Altération de la fonction de la moelle osseuse, ou anémie, leucopénie ou thrombocytopénie significatives (hémoglobine < 10 g/dL et/ou globules blancs < 3000 cellules/mm³ et/ou numération des plaquettes < 150 000 cellules/mm³ et/ou neutrophiles ≤ 1500 cellules/mm³),

¹⁴ Chitnis T., Banwell B., Kappos L. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021 ;20(12):1001-1011.

¹⁵ Le score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) est une échelle validée pour la mesure du handicap dans la SEP. Ce score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la maladie). Un score EDSS supérieur ou égal à 5,5 (critère de non-inclusion défini dans l'étude) correspond au critère suivant : « capable de marcher environ 100 m sans aide, ni repos ; handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ».

- Elévation persistante de l'amylase ou de la lipase sériques ($> 3 \times \text{LSN}$),
- Pancréatite active ou antécédents connus de maladie pancréatique chronique,
- Hypoprotéinémie avec une albumine sérique $< 3,0 \text{ g/dL}$,
- Altération de la fonction rénale modérée à sévère (créatinine sérique $> 1,5 \text{ mg/dL}$),
- Femme enceinte, allaitante, patients en âge de procréer sans contraception efficace ou désirant procréer au cours de l'essai.

Schéma de l'étude



Légende : IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, J : Jour, PO : *Per Os*, PK : Pharmacocinétique, R : Randomisation, S : Semaine.

Phase de traitement en double-aveugle

La période de sélection et de randomisation de 4 semaines a été suivie d'une phase de traitement en double aveugle jusqu'à 96 semaines post-randomisation, incluant une période de « *run-in* » pharmacocinétique de 8 semaines afin d'obtenir la dose de traitement optimale. Elle a été suivie d'une période de traitement à la dose optimisée jusqu'à 96 semaines post-randomisation.

Les patients des deux groupes ayant présenté une poussée confirmée (par un comité d'adjudication indépendant) ou une activité IRM élevée¹⁶ après la période de *run-in* pharmacocinétique ont eu la possibilité d'arrêter la phase de traitement en double-aveugle et d'intégrer la phase d'extension en ouvert afin de minimiser le temps d'exposition au placebo.

Phase d'extension en ouvert sous tériflunomide (en cours d'étude)

Les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension en ouvert de 96 semaines sous tériflunomide.

Etude d'extension additionnelle sous tériflunomide

Les patients de moins de 18 ans ayant terminé la phase d'extension en ouvert sous tériflunomide (semaine 192) pouvaient être inclus dans cette étude afin de recevoir le traitement expérimental jusqu'à leurs 18 ans.

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

¹⁶ Une activité IRM élevée est caractérisée par la survenue d'au moins 9 lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies à la 36^{ème} semaine de traitement ou au moins 5 lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies sur chacune des IRM réalisées aux 36^{ème} et 48^{ème} semaines de traitement ou aux 48^{ème} et 72^{ème} semaines de traitement.

	<p>Groupe tériflunomide : 3,5 à 14 mg/jour de tériflunomide, selon le poids corporel, par voie orale une fois par jour.</p> <p>- Période de « <i>run-in</i> » pharmacocinétique : 3,5 à 7 mg/jour de tériflunomide, en fonction du poids corporel pendant 8 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poids corporel de 20 à 40 kg : 1 comprimé de 3,5 mg de tériflunomide par jour, • Poids corporel > 40 kg : 1 comprimé de 7 mg de tériflunomide par jour. <p>- Période de traitement : 3,5 mg (correspondant à une posologie hors AMM), 7 mg ou 14 mg/jour en fonction des paramètres pharmacocinétiques individuels prédits et du poids corporel, jusqu'à 96 semaines.</p> <p>Groupe Placebo : placebo par voie orale une fois par jour, tous les jours jusqu'à 96 semaines.</p> <p>Traitements autorisés au cours de l'étude : corticoïdes systémiques¹⁷</p>
Critère de jugement principal	Délai de survenue de la première poussée clinique¹⁸ confirmée par un comité d'adjudication indépendant entre la randomisation et la fin de la période en double aveugle de traitement évaluée dans la population ITT.
Principaux critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies. 2. Nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium (Gd). <p>Critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ne présentant pas de poussée aux semaines 24, 48, 72 et 96. - Variation du volume des lésions T2. - Variation du volume des lésions T1 hypointenses. - Nombre de nouvelles lésions T1 hypointenses. - Proportion de patients sans lésion T2 nouvelle ou nouvellement élargie à l'IRM aux semaines 48 et 96. - Score EDSS. - Evaluation cognitive par le test SDMT (<i>Symbol Digit Modalities Test</i>) et différents tests cognitifs. - Pourcentage de patients sans symptôme de la maladie.
Taille de l'échantillon	<p>La détermination de la taille de l'échantillon s'est basée sur le critère de jugement principal.</p> <p>Afin de détecter un <i>hazard ratio</i> (HR) (tériflunomide <i>versus</i> placebo) de 0,5 prenant l'hypothèse d'un taux de poussée à 2 ans de 60% dans le groupe placebo et de 36,8% dans le groupe tériflunomide, en supposant que le délai de poussée soit distribué de façon exponentielle avec un HR constant de 0,4581 pour le placebo et de 0,2291 pour le tériflunomide, avec une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 165 patients (dont 110 sous tériflunomide et 55 sous placebo). La taille de l'échantillon a été également ajustée en supposant un taux de sortie d'étude de 20% en 2 ans pour des raisons autres que la poussée.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>L'analyse principale a été réalisée à partir d'un test <i>log-rank</i> stratifié (au risque alpha bilatéral de 5%) avec le délai jusqu'à la survenue de la première poussée clinique confirmée entre la randomisation et la fin de la période d'étude comme variable dépendante, le groupe de traitement comme variable test, la région et le statut</p>

¹⁷ Les traitements suivants n'étaient pas autorisés au cours de l'étude : claribine ou mitoxantrone, azathioprine, cyclosporine, méthotrexate ou mycophénolate, natalizumab, léflunomide, fingolimod, interféron, acétate de glatiramère, diméthyle fumarate, alemtuzumab, immunoglobulines et vaccins vivants atténués.

¹⁸ Les poussées cliniques ont été définies comme des symptômes neurologiques nouveaux ou récurrents non associés à de la fièvre ou à une infection, d'une durée d'au moins 24 heures, lors d'un examen neurologique et accompagnées de nouveaux résultats neurologiques objectifs à l'examen neurologique et documentés par les scores du système fonctionnel (FSS, *Functional System Score*). Les symptômes nouveaux ou récurrents survenus moins de 30 jours après le début d'une poussée ont été considérés comme faisant partie de la même poussée.

pubertaire comme covariables. L'effet du traitement, mesuré par le HR et son intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}), a été estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox, avec comme facteurs le groupe de traitement, la région, le statut pubertaire à l'inclusion, l'âge à l'inclusion et le nombre de poussées au cours l'année précédant la randomisation. La significativité statistique était atteinte si la valeur de p était < 0,05.

Des analyses en sous-groupes exploratoires prédéfinies au protocole ont été réalisées pour le critère de jugement principal sur des facteurs intrinsèques (âge au moment du consentement à l'étude, sexe, statut pubertaire à l'inclusion, etc.) et sur des facteurs extrinsèques (région géographique et traitement antérieur de la SEP).

Des analyses de sensibilité prédéfinies au protocole pour le critère de jugement principal ont été réalisées à l'aide d'un test *log-rank* et du modèle des risques proportionnels de Cox similaires à ceux utilisés dans l'analyse du critère de jugement principal, prenant en compte les paramètres suivants :

- délai de survenue de la première poussée clinique confirmée ou d'une activité IRM élevée*, quel que soit l'événement survenu en premier,
- délai de survenue de la première poussée clinique (confirmée ou non confirmée),
- délai de survenue de la première poussée clinique confirmée après la période de *run-in* pharmacocinétique,

* Ce critère correspond aux conditions cliniques et radiologiques nécessaires au passage à la phase d'extension en ouvert.

Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés

Afin de gérer la multiplicité des analyses sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés, l'analyse a été hiérarchisée selon une procédure « *step-down* ». Chaque hypothèse a été testée si l'hypothèse précédente était significative au risque alpha bilatéral à 5%. La séquence hiérarchisée était la suivante : 1) délai de survenue de la première poussée clinique confirmée (critère de jugement principal), 2) nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies et 3) nombre de lésions T1 renforcées par le Gd. Chaque hypothèse pouvait être testée si la précédente était significative au risque alpha bilatéral de 5%.

L'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression binomial négatif, avec comme variable de réponse le nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies et comme covariable le groupe de traitement, la région géographique, le statut pubertaire et l'âge à l'inclusion.

Aucun autre ajustement n'a été effectué pour les autres critères de jugement secondaires exploratoires.

Principales populations d'analyse

La population d'analyse en intention de traiter (ITT) correspond à la population randomisée analysée selon le groupe de traitement attribué lors de la randomisation. La population de tolérance correspond à l'ensemble des patients randomisés exposés au traitement de l'étude.

Principaux amendements au protocole

Amendement n°1 (18/12/2013) :

- Modifications du modèle de régression de Poisson en modèle binomial négatif pour l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Amendement n°2 (11/06/2014) :

- Ajout d'une période d'extension en ouvert jusqu'à 192 semaines après la randomisation.
- Ajout de précisions sur la détermination des principaux critères de jugement d'IRM (i.e. nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies et nombre de lésions T1 réhaussées par le Gd).

Amendement n°3 (02/06/2018) :

- Changement du critère d'inclusion de la définition de la SEP basée sur les critères McDonald 2010 et la version IPMSSG 2012 (la poussée précédant le dépistage au lieu de la randomisation).
- Ajout de la période additionnelle d'extension pour les patients de moins de 18 ans.

- Modification du nombre total de patients prévus afin d'inclure environ 20% de patients prépubères ou 10% de patients de moins de 13 ans au moment de l'inclusion et au moins 25% de patients de sexe masculin.

Résultats :

Effectifs

Au total, 166 patients ont été randomisés dans l'étude (selon un ratio 2:1), dont 109 patients dans le groupe tériflunomide et 57 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Le pourcentage de patients ayant terminé la phase de traitement en double-aveugle de 96 semaines a été de 51,4% (56/109) dans le groupe tériflunomide *versus* 28,1% (16/57) dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement durant cette phase de traitement ont été : la survenue d'événements indésirables (5,5% dans le groupe tériflunomide *versus* aucun dans le groupe placebo) et le manque d'efficacité (0,9% *versus* 3,5%, respectivement).

Par ailleurs, conformément au protocole de l'étude, le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été :

- pour cause de poussée clinique confirmée : de 29,4 % dans le groupe tériflunomide *versus* 38,6 % dans le groupe placebo respectivement ;
- pour cause d'activité IRM élevée : de 12,8% dans le groupe tériflunomide *versus* 26,3% dans le groupe placebo respectivement.

La répartition des patients est présentée en figure 1.

Le pourcentage de patients ayant terminé la phase de suivi en ouvert de 96 semaines a été de 21,0% (21/100) dans le groupe tériflunomide/tériflunomide *versus* 17,3% (9/52) dans le groupe placebo/tériflunomide. Les principales causes d'arrêt du traitement durant cette phase d'extension ont été : la survenue d'événements indésirables (3,0% dans le groupe tériflunomide/tériflunomide *versus* 11,5% dans le groupe placebo/tériflunomide) et le manque d'efficacité (10,0 % *versus* 13,5%, respectivement).

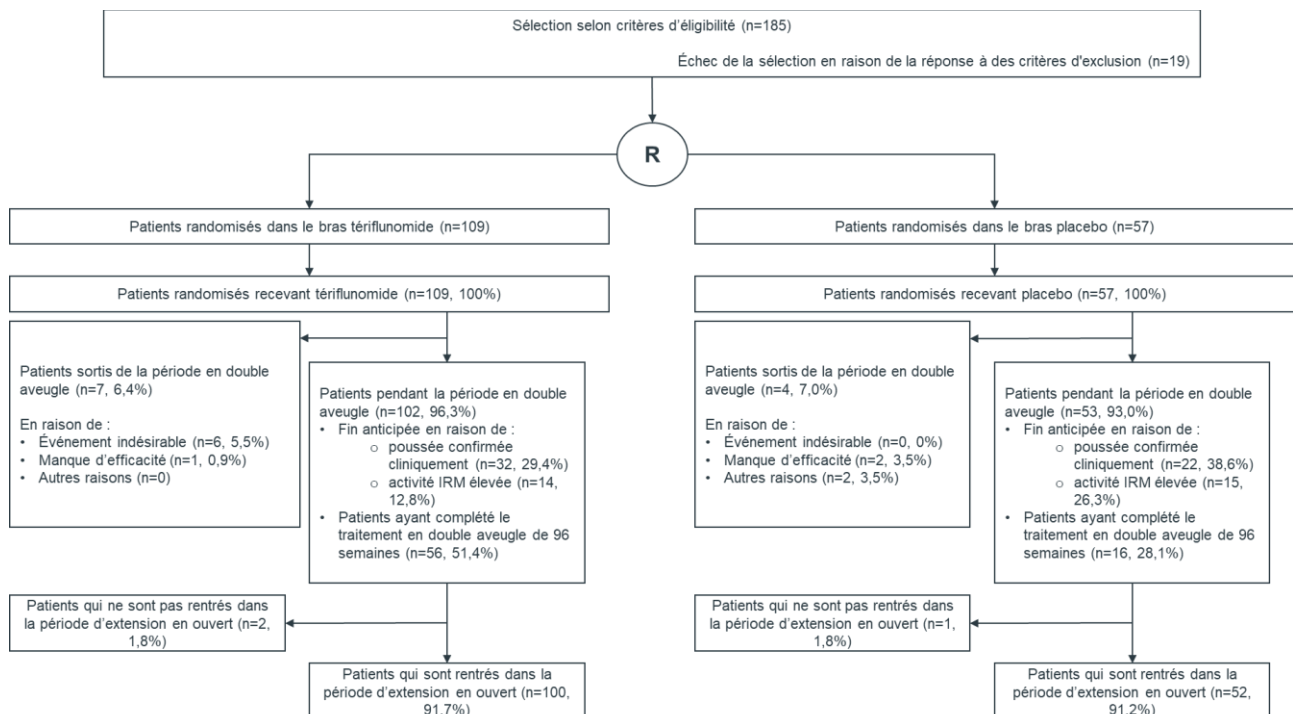


Figure 1 : Flow chart de la disposition des patients – Etude TERIKIDS

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients ont été homogènes entre les deux groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de 14,6 (\pm 2,0) ans, dont 15,7% âgés de 10 à < 13 ans et 84,3% âgés de 13 à < 18 ans au moment de l'inclusion. Deux tiers des patients étaient de sexe féminin (66,9%). Le poids moyen était de 58,0 (\pm 13,1) kg, dont 93,4% avaient un poids corporel de plus de 40 kg.

La totalité des patients présentait une forme récurrente-rémittente de SEP (SEP-RR). Le délai médian depuis le diagnostic de SEP était de 0,69 ans (min – max : 0,1 - 10,8 ans) et le délai médian depuis les premiers symptômes était de 1,61 ans (min – max : 0,2 - 11,1 ans). Le délai médian depuis la dernière poussée était de 4,34 mois (min – max : 1,0 - 21,0 mois) et le nombre médian de poussées au cours de l'année précédant la randomisation était de 1,0 poussée (min – max : 0 - 4,0 poussées).

Le pourcentage de patients n'ayant jamais reçu de traitement de fond de la SEP a été de 82,6% (90/109) dans le groupe tériflunomide et de 75,4% (43/57) dans le groupe placebo. Le principal traitement de fond de la SEP reçu antérieurement par les patients a été l'interféron bêta 1-a (10,1% (11/109) des patients du groupe tériflunomide *versus* 17,5% (10/57) des patients du groupe placebo). L'utilisation de corticoïdes systémiques pour le traitement des poussées a été rapportée chez 68,8% (75/109) des patients du groupe tériflunomide et 56,1% (32/57) des patients du groupe placebo.

L'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et physiques des patients à l'inclusion dans l'étude TERIKIDS (population ITT)

	Groupe placebo (N=57)	Groupe tériflunomide (N=109)	Total (N=166)
Age, ans			
Moyenne (ET)	14,7 (2,1)	14,6 (2,0)	14,6 (2,0)
10 à < 13 ans, n (%)	10 (17,5)	16 (14,7)	26 (15,7)
≥ 13 à < 18 ans, n (%)	47 (82,5)	93 (85,3)	140 (84,3)
Sexe, n (%)			
Homme	18 (31,6)	37 (33,9)	55 (33,1)
Femme	39 (68,4)	72 (66,1)	111 (66,9)
Statut pubertaire, n (%)			
Prépubère (stade de Tanner = 1)	5 (8,8)	5 (4,6)	10 (6,0)
Pubère (stade de Tanner > 1)	52 (91,2)	104 (95,4)	156 (94,0)
Poids corporel, kg			
Moyenne (ET)	58,6 (14,9)	57,8 (12,2)	58,0 (13,1)
20 à ≤ 40 kg	6 (10,5)	5 (4,6)	11 (6,6)
> 40 kg	51 (89,5)	104 (95,4)	155 (93,4)
IMC, kg/m²			
Moyenne (ET)	21,9 (4,2)	22,3 (4,2)	22,1 (4,2)

ET : écart-type, IMC : Indice de Masse Corporelle.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et traitements médicamenteux des patients à l'inclusion dans l'étude TERIKIDS (population ITT)

	Groupe placebo (N=57)	Groupe tériflunomide (N=109)	Total (N=166)
Délai entre diagnostic de SEP et randomisation, année			
Moyenne (ET)	1,40 (1,71)	1,40 (1,81)	1,40 (1,77)
Médiane (min-max)	0,70 (0,1 ; 8,9)	0,68 (0,1 ; 10,8)	0,69 (0,1 ; 10,8)
Délai entre premiers symptômes de SEP et randomisation, année			
Moyenne (ET)	2,25 (2,16)	2,39 (2,12)	2,34 (2,13)
Médiane (min-max)	1,69 (0,2 ; 11,1)	1,54 (0,2 ; 10,8)	1,61 (0,2 ; 11,1)
Délai entre début de la dernière poussée et randomisation, mois			
Moyenne (ET)	5,79 (4,04)	4,97 (3,05)	5,26 (3,43)
Médiane (min-max)	4,99 (1,6 ; 21,0)	4,27 (1,0 ; 13,3)	4,34 (1,0 ; 21,0)
Nombre de poussées survenues au cours de la dernière année précédant la randomisation, n			
Moyenne (ET)	1,4 (0,7)	1,6 (0,7)	1,5 (0,7)
Médiane (min-max)	1,0 (0 ; 3)	1,0 (1 ; 4)	1,0 (0 ; 4)
0	3 (5,3)	0	3 (1,8)
1	33 (57,9)	59 (54,1)	92 (55,4)
2	17 (29,8)	42 (38,5)	59 (35,5)
≥ 3	4 (7,0)	8 (7,3)	12 (7,2)
Nombre de poussées survenues au cours des 2 dernières années précédant la randomisation, n			
Moyenne (ET)	2,0 (1,0)	2,1 (1,0)	2,1 (1,0)
Médiane (min-max)	2,0 (1 ; 6)	2,0 (1 ; 5)	2,0 (1 ; 6)
1	20 (35,1)	37 (33,9)	57 (34,3)
2	23 (40,4)	37 (33,9)	60 (36,1)
3	11 (19,3)	23 (21,1)	34 (20,5)
≥ 4	3 (5,3)	12 (11,0)	15 (9,0)
Patients présentant ≥ 1 lésion T1 Gd+ à l'IRM à l'inclusion, n (%)			
Oui	31 (54,4)	57 (53,3)	-
Non	26 (45,6)	50 (46,7)	-
Nombre de lésions T1 Gd+ à l'IRM à l'inclusion			
Moyenne (ET)	3,9 (7,7)	3,9 (7,5)	-
Patients ayant déjà pris un traitement de fond de la SEP au cours des 2 dernières années, n (%)			
Oui	14 (24,6)	19 (17,4)	33 (19,9)
Non	43 (75,4)	90 (82,6)	133 (80,1)

► Critère de jugement principal de la phase de traitement en double-aveugle de 96 semaines (population ITT)

A la date d'analyse principale, la durée médiane de traitement dans la phase en double-aveugle a été dans le groupe tériflunomide de 660 jours (min-max : 4 - 95 jours) et de 273 jours (min-max : 1 - 686 jours) dans le groupe placebo. Aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement sur le pourcentage de survenue de première poussée clinique confirmée par un comité d'adjudication indépendant entre la randomisation et la fin de la période en double-aveugle de traitement : 36,7% dans le groupe tériflunomide *versus* 43,9% dans le groupe placebo, soit une **réduction du risque relatif de 34,3% (HR=0,657 ; IC_{95%} [0,388 ; 1,113], NS)**.

Le délai médian de survenue de première poussée clinique confirmée a été de 75,29 semaines (min-max : 0,1 - 98,7 semaines) dans le groupe tériflunomide et 39,14 semaines (min-max : 0,1 - 98,0 semaines) dans le groupe placebo.

Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Résultats du critère de jugement principal de la phase en double aveugle de l'étude TERIKIDS (population ITT)

	Groupe placebo (N=57)	Groupe tériflunomide (N=109)
Nombre de patients avec une poussée cliniquement confirmée		
n (%)	25 (43,9)	40 (36,7)
Délai jusqu'à la première poussée clinique confirmée, semaine		
Moyenne (ET)	49,25 (33,66)	62,60 (36,12)
Médiane (min-max)	39,14 (0,1 ; 98,0)	75,29 (0,1 ; 98,7)
HR (IC _{95%})	0,657 [0,388 ; 1,113]	
p	p=0,2949	

Les analyses de sensibilité prévues au protocole ont rapporté les résultats suivants :

- Le délai de survenue de la première poussée clinique confirmée ou d'une activité IRM élevée, quel que soit l'évènement survenu en premier : le délai médian a été de 72,1 semaines (min-max : 0,1 – 98,7 semaines) après la randomisation dans le groupe tériflunomide et de 37,0 semaines (min-max : 0,1 – 98,0 semaines) dans le groupe placebo. Le pourcentage de survenue de la première poussée clinique confirmée ou d'une activité IRM élevée a été de 49,5% (54/109) dans le groupe tériflunomide *versus* 68,4% (39/57) dans le groupe placebo, soit une réduction du risque relatif de 43,4% (HR=0,566 (IC_{95%} [0,368 ; 0,870])).
- Le délai de survenue de la première poussée clinique (confirmée ou non confirmée) : le délai médian a été de 74,7 semaines (min-max : 0,1 - 98,7 semaines) après la randomisation dans le groupe tériflunomide et 38,1 semaines (min-max : 0,1 - 98,0 semaines) dans le groupe placebo. La proportion de patients présentant une poussée clinique confirmée ou non confirmée a été de 38,5% (42/109) dans le groupe tériflunomide et de 45,6% (26/57) dans le groupe placebo.
- Le délai de survenue de la première poussée clinique confirmée après la période de *run-in* pharmacocinétique : le délai médian a été de 94,3 semaines (min-max : 0,6 - 99,3 semaines) dans le groupe tériflunomide et de 39,1 semaines (min-max : 0,1 - 98,0 semaines) dans le groupe placebo. La proportion de patients présentant une poussée clinique confirmée survenue après la phase de *run-in* pharmacocinétique a été de 30,3% (33/109) dans le groupe tériflunomide et de 40,4% (23/57) dans le groupe placebo.

► Critères de jugement secondaires prévus dans la procédure hiérarchique de la phase de traitement en double-aveugle de 96 semaines (population ITT)

L'analyse du critère de jugement principal n'ayant pas atteint la significativité statistique, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats de critères de jugement secondaires ne seront présentés qu'à titre informatif car considérés comme étant **exploratoires**.

Le nombre moyen (ET) de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies à l'IRM durant la phase de traitement en double-aveugle a été de 7,2 (9,3) dans le groupe tériflunomide *versus* de 17,8 (26,3) dans le groupe placebo.

Le nombre ajusté¹⁹ de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies à l'IRM par scanner a été de 4,7 dans le groupe tériflunomide et de 10,5 dans le groupe placebo.

Le nombre moyen (ET) de lésions en T1 réhaussées par le Gd durant la phase de traitement en double-aveugle a été de 1,4 (3,6) dans le groupe tériflunomide *versus* 5,1 (11,7) dans le groupe placebo.

¹⁹ Résultat ajusté par un modèle de régression binomiale négative avec estimation de la variance, avec le nombre total de lésions (T2 nouvelles et élargies ou T1 réhaussées par le Gd, selon le critère de jugement) comme variable de réponse, avec le groupe de traitement, la région, le statut pubertaire et l'âge comme covariables et le nombre de scans transformé en logarithme comme variable de compensation.

Le nombre ajusté¹⁹ de lésion T1 par scanner a été de 1,9 dans le groupe tériflunomide *versus* 7,5 dans le groupe placebo.

► Résultats d'efficacité de la phase de suivi en ouvert de 96 semaines supplémentaires sous tériflunomide

A la date d'analyse du 27 novembre 2019 (analyse intermédiaire de l'étude), 152 patients sur les 166 patients randomisés de l'étude (soit 91,5%) ont intégré la phase d'extension, dont 91,7% (100/109) de patients précédemment traités par tériflunomide et 91,2% (52/57) de patients précédemment traités par placebo. Parmi eux, 19,7% (30/152) ont complété la phase d'extension en ouvert de 96 semaines sous tériflunomide, dont 21,0% (21/100) appartenant initialement au groupe tériflunomide et 17,3% (9/52) au groupe placebo. L'ensemble des patients inclus dans la phase d'extension en ouvert a reçu du tériflunomide à la dose de 14 mg ou 7 mg

Au cours de la période d'extension en ouvert, la durée médiane d'exposition au tériflunomide a été de 503,0 jours (min-max : 57 – 1 287 jours) pour le groupe dosé à 14 mg et de 591,0 jours (min-max : 85 – 929 jours) pour le groupe dosé à 7 mg.

Dans le groupe de patients précédemment traités par tériflunomide au cours de la période de traitement en double-aveugle, l'exposition médiane au tériflunomide a été de 468,0 jours (min-max : 54 - 1 255 jours) pour les patients ayant reçu la dose de 14 mg et de 591,0 jours (min-max : 253-761 jours) pour les patients ayant reçu la dose de 7 mg. Aucun patient n'a reçu de dose à 3,5 mg de tériflunomide.

Dans le groupe précédemment traité par placebo au cours de la période de traitement en double-aveugle, la durée d'exposition médiane au tériflunomide a été de 582,0 jours (min-max : 71 - 287 jours) pour les patients ayant reçu une dose de 14 mg et de 550,5 jours (min-max : 85 – 929 jours) pour les patients ayant reçu une dose de 7 mg. Aucun patient n'a reçu de dose à 3,5 mg de tériflunomide.

Le pourcentage de patients ayant présenté une première poussée clinique confirmée par un comité d'adjudication indépendant entre la randomisation de la phase en double-aveugle et la phase en ouvert au moment de l'analyse intermédiaire a été de 50,0%, parmi lesquels 44,0% (44/100) ont précédemment été traités par tériflunomide et 61,5% (32/52) par placebo.

Le délai médian de survenue de première poussée clinique confirmée par un comité d'adjudication indépendant a été de 102,0 semaines (min-max : 0,9 – 197,0 semaines) dans le groupe précédemment traité par tériflunomide et de 86,0 semaines (min-max : 2,1 – 196,7 semaines) dans le groupe précédemment traité par placebo.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans l'étude TERIKIDS.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment évaluées chez l'adulte (avis du 5 mars 2014²⁰)

« Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients **adultes** 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.

²⁰ Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (tériflunomide) du 05/03/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf (consulté en ligne le 09/12/2021).

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. ».

8.3.2 Données issues de l'étude clinique réalisée chez les enfants âgés de 10 à 17 ans : étude TERIKIDS

► Phase de traitement en double-aveugle de 96 semaines (population de tolérance)

L'analyse de la tolérance a été effectuée sur l'ensemble des patients randomisés exposés aux médicaments de l'étude en double aveugle.

Au total, parmi les 166 patients randomisés dans l'étude, 56/109 (51,4%) patients du groupe tériflunomide ont complété la phase de traitement en double-aveugle *versus* 16/57 (28,1%) patients du groupe placebo. La durée médiane de traitement a été de 660,0 jours (min-max : 4 – 695 jours) dans le groupe tériflunomide et de 273 jours (min-max : 1 – 686 jours) dans le groupe placebo.

Environ 88,9% (97/109) des patients ont reçu une dose de 14 mg de tériflunomide, et environ 10,1% (11/109) des patients une dose de 7 mg de tériflunomide. Aucun patient n'a reçu une dose à 3,5 mg de tériflunomide.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) au cours de la phase de traitement en double-aveugle a été de 88,1% (96/109) dans le groupe tériflunomide *versus* 82,5% (47/57) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe tériflunomide par rapport au groupe placebo ont été les suivants : rhinopharyngite (25,7% *versus* 8,8%), infection des voies aériennes supérieures (21,1% *versus* 10,5%), alopecie (21,1% *versus* 12,3%), céphalées (16,5% *versus* 22,8%), paresthésie (11,0% *versus* 1,8%), douleur abdominale (11,0% *versus* 1,8%), grippe (9,2% *versus* 7,0%), augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (CPK) (5,5% *versus* 0%).

Une incidence similaire des EI graves (EIG) a été rapportée dans les groupes tériflunomide et placebo, respectivement 11,0% (12/109) et 10,5% (6/57), avec comme principaux EIG (rapportés chez > 1 patient) dans le groupe tériflunomide : syncope (1,8%, 2/109) et augmentation de la CPK (1,8%, 2/109).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI entraînant un arrêt définitif du traitement a été de 5,5% (6/109) dans le groupe tériflunomide, parmi lesquels : 3 troubles pancréatiques, dont 2 pancréatites aiguës et une hyperlipasémie, une tuberculose pulmonaire, un trouble affectif et une augmentation de l'ALAT, contre 0% dans le groupe placebo,

Les EI d'intérêt particulier suivants ont été rapportés :

- Troubles hépatiques :

Un total de 5/109 patients (4,6%) dans le groupe tériflunomide et de 2/57 patients (3,5%) dans le groupe placebo ont rapporté des troubles hépatiques. L'augmentation des ALAT a été le trouble le plus fréquent avec 3/109 (2,8%) cas dans le groupe tériflunomide contre 1/57 (1,8%) cas dans le groupe placebo. Deux cas graves ont été rapportés dans le groupe tériflunomide : augmentation des ALAT et augmentation des transaminases. Un autre cas non grave d'augmentation des ALAT a entraîné l'interruption du traitement.

Les troubles hépatiques sont apparus entre la 4^{ème} et la 12^{ème} semaine de traitement dans le groupe tériflunomide.

- Troubles pancréatiques :

Un total de 4/109 patients (3,7%) dans le groupe tériflunomide et de 1/57 patient (1,8%) dans le groupe placebo a rapporté des troubles pancréatiques. Environ 75,0% des EI ont conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe tériflunomide : deux cas de pancréatite aiguë, dont un cas grave ayant nécessité une hospitalisation et un cas non grave (pancréatite caudale), et un cas non grave d'hyperlipasémie. Aucun cas de pancréatite aiguë n'est survenu dans le groupe placebo. Les troubles pancréatiques sont apparus entre la 60^{ème} et la 84^{ème} semaine de traitement dans le groupe tériflunomide.

- Troubles de la moelle osseuse :

Un total de 8/109 patients (7,3%) dans le groupe tériflunomide et de 1/57 patient (1,8%) dans le groupe placebo a rapporté des troubles médullaires, dont majoritairement une neutropénie (2,8% (3/109) *versus* 0%), une leucopénie et une monocytopénie (1,8% (2/109) *versus* 0%, respectivement). Un cas grave de neutropénie a été rapporté dans le groupe tériflunomide. Cette diminution est apparue entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement dans le groupe tériflunomide.

- Infections :

Un total de 72/109 patients (66,1%) dans le groupe tériflunomide et de 26/57 patients (45,6%) dans le groupe placebo a rapporté des infections ou infestations, dont majoritairement des rhinopharyngites (25,7% (28/109) *versus* 8,8% (5/57)) et des infections respiratoires des voies supérieures (21,1% (23/109) *versus* 10,5% (6/57)). Trois cas d'infections ont été graves, dont 2 dans le groupe tériflunomide (infection des voies respiratoires supérieures et tuberculose pulmonaire) et un dans le groupe placebo (appendice).

Les infections sont apparues entre la 4^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement dans les deux groupes.

- Alopécie :

Un total de 24/109 patients (22,0%) dans le groupe tériflunomide et de 7/57 patients (12,3%) dans le groupe placebo a rapporté une alopécie. Aucun cas n'a été rapporté comme grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement.

L'alopécie est apparue entre la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement.

► **Phase de suivi en ouvert de 96 semaines supplémentaires sous tériflunomide (population de tolérance)**

Au total, 152 patients ont été inclus dans la phase d'extension. Le pourcentage de patients ayant complété la phase d'extension en ouvert au moment de l'analyse intermédiaire a été de 21,0% (21/100) dans le groupe précédemment traité par tériflunomide et de 17,3% (9/52) dans le groupe précédemment traité par placebo.

Dans le groupe précédemment traité par tériflunomide, la durée médiane de traitement a été de 927,5 jours (min-max : 217 – 1 393 jours). Environ 90,0% (90/100) des patients ont reçu une dose de 14 mg de tériflunomide, 3,0% (3/100) des patients une dose de 7 mg et aucun patient une dose de 3,5 mg.

Dans le groupe précédemment traité par placebo, la durée médiane de traitement a été de 993,5 jours (min-max : 192 – 1 385 jours). Environ 69,2% (36/52) des patients ont reçu une dose de 14 mg de tériflunomide, 23,1% (12/52) des patients une dose de 7 mg et aucun patient une dose de 3,5 mg.

Environ 73,0% (111/152) patients ont présenté au moins un EI au cours de la phase d'extension, dont 68,0% (68/100) parmi les patients initialement traités par tériflunomide et 82,7% (43/52) parmi ceux initialement traités par placebo. Les EI rapportés au cours de la phase en ouvert sous tériflunomide ont été similaires à ceux rapportés au cours de la phase en double-aveugle.

La proportion de patients ayant présenté des EIG a été de 15,1% (23/152). Les principaux EIG rapportés ont été les suivants : asthme, augmentation des ALAT, hypoesthésie et pancréatite (1,3%, 2/152, pour chaque EIG). Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI entraînant un arrêt définitif du traitement durant la phase en ouvert a été de 5,3% (8/152), dont 2,0% (2/100) chez les patients initialement traités par tériflunomide et 11,5 % (6/52) chez les patients initialement traités par placebo. Les EI entraînant un arrêt définitif ont été les suivants : une pancréatite aiguë et une augmentation des enzymes pancréatiques (amylase et lipase) dans un contexte de pancréatite grave, une neuropathie périphérique et 5 augmentations des ALAT.

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

Le résumé des risques du PGR de AUBAGIO (tériflunomide) (version 7.0 du 14 avril 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Effets hépatiques- Hypertension- Effets hématologiques- Infections- Pneumopathies interstitielles- Effets pancréatiques- Neuropathie périphérique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Tératogénicité- Infections graves opportunistes, incluant les leucoencéphalites multifocales progressives (LEMP)- Effets cardiovasculaires- Cancers (y compris les affections lymphoprolifératives)- Potentielles utilisations hors-AMM chez les adultes- Insuffisance rénale^a
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation en association avec d'autres traitements de la SEP (autre que l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère)- Tolérance à long terme

^a : identifié comme un risque potentiel avec le léflunomide

Des mesures additionnelles de minimisation des risques ont été mises en place et comportent un guide prescripteur et une carte « patient » pour permettre d'identifier les risques hépatiques, tératogènes, d'hypertension, hématologiques et infectieux.

8.3.4 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PBRER du tériflunomide couvrant la période du 13 septembre 2017 au 12 septembre 2020 et concernant l'usage chez l'adulte.

Aucun nouveau signal n'a été identifié dans cette population.

8.3.5 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation par la Commission en 2019 (renouvellement d'inscription²¹), les rubriques suivantes du RCP ont été modifiées (date des rectificatifs : 14 et 21 janvier 2021 et 23 juillet 2021) :

▮ Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- Mises en garde sur les effets hépatiques et recommandations de surveillance de la fonction hépatique avec dosage des enzymes hépatiques toutes les 2 semaines au cours de 6 premiers mois de traitement et au moins toutes les 8 semaines pendant au moins 2 ans après l'initiation.
- Ajout de cas d'hypertension pulmonaire, de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophile et symptômes systémiques (DRESS) et de stomatite ulcéreuse.

▮ Rubrique « 4.6. Fécondité, grossesse et allaitement » :

Ajout de recommandations chez les jeunes filles nouvellement menstruées, à savoir la nécessité de contacter le médecin prescripteur dès le début des règles et d'informer les jeunes filles et leur entourage sur la contraception et le risque éventuel pour le fœtus en cas d'exposition.

Il convient de rappeler que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide.

²¹ Avis de la Commission de la Transparence de AUBAGIO (tériflunomide) du 02/10/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17815_AUBAGIO_PIS_RI_Avis2_CT17815.pdf (consulté en ligne le 03/12/2021).

► Rubrique « 4.8. Effets indésirables » :

Ajout des événements indésirables suivants : hypertension pulmonaire, colite, hépatite médicamenteuse.

D'après la rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP :

« [...] »

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants (âgés de 10 à 17 ans) recevant du tériflunomide quotidiennement était globalement similaire à celui observé chez les patients adultes. Toutefois, dans l'étude pédiatrique (166 patients : 109 dans le groupe tériflunomide et 57 dans le groupe placebo), durant la phase en double aveugle, **des cas de pancréatite ont été rapportés chez 1,8 % (2/109) des patients traités par tériflunomide, contre aucun cas dans le groupe placebo.** L'un de ces événements a entraîné une hospitalisation et a nécessité un traitement adapté. Chez les patients pédiatriques traités par tériflunomide dans la phase en ouvert de l'étude, 2 cas additionnels de pancréatite (l'un ayant été signalé comme un événement grave, l'autre étant un événement non grave d'intensité légère) et un cas de pancréatite aiguë grave (avec pseudo-papillome) ont été rapportés. Chez deux de ces 3 patients, la pancréatite a entraîné une hospitalisation. Les symptômes cliniques comprenaient des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements, et les taux d'amylase et de lipase sériques étaient élevés chez ces patients. Tous les patients se sont rétablis après l'arrêt du traitement et l'instauration d'une procédure d'élimination accélérée (voir rubrique 4.4 du RCP) et d'un traitement adapté.

Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment dans la population pédiatrique que dans la population adulte :

- **Une alopecie** a été rapportée chez 22,0 % des patients traités par tériflunomide contre 12,3 % des patients traités par placebo.
- **Des infections** ont été rapportées chez 66,1 % des patients traités par tériflunomide contre 45,6 % des patients traités par placebo. Parmi ces infections, les cas de rhinopharyngite et d'infection des voies aériennes supérieures étaient les plus fréquemment rapportés avec le tériflunomide.
- **Une augmentation du taux de CPK** a été rapportée chez 5,5 % des patients traités par tériflunomide contre 0 % des patients traités par placebo. La majorité des cas était associée à une activité physique documentée.
- **Une paresthésie** a été rapportée chez 11,0 % des patients traités par tériflunomide contre 1,8 % des patients traités par placebo.
- **Une douleur abdominale** a été rapportée chez 11,0 % des patients traités par tériflunomide contre 1,8 % des patients traités par placebo. ».

8.3.6 Données de tolérance comparatives entre les populations pédiatrique et adulte issues de l'EPAR

L'EPAR de AUBAGIO (tériflunomide) a comparé des données de tolérance groupées du tériflunomide 14 mg issues des études menées chez l'adulte (études TEMSO, TOWER et TOPIC) et dans la population pédiatrique (étude TERIKIDS).

« Un nombre plus élevé d'EI dans la population pédiatrique par rapport aux adultes était rapporté pour les EI suivants :

- Les EI relatifs aux troubles pancréatiques ont été signalés chez 3,7 % (4 patients) dans le groupe tériflunomide et 1,8 % (1 patient) dans le groupe placebo de l'étude TERIKIDS (phase double aveugle), et chez 2,7 % dans le groupe tériflunomide et 2,8 % dans le groupe placebo chez les adultes. Parmi ces troubles pancréatiques, une pancréatite aiguë a été rapportée chez 1,8 % (2 patients) dans le groupe tériflunomide et aucun dans le groupe placebo de l'étude TERIKIDS, et chez 0,2 % (2 patients) dans le groupe tériflunomide et 0,4 % (4 patients) dans le groupe placebo chez les adultes. Trois cas supplémentaires de pancréatite aiguë ont été signalés au cours de la phase en ouvert. Les EI pancréatiques chez les adultes ont été rapportés avec une incidence similaire dans les deux groupes (2,7 % sous tériflunomide contre 2,8 % sous placebo). Des cas de

pancréatite chez des adultes sous tériflunomide ayant entraîné une révision de l'étiquetage ont été signalés après la commercialisation.

- Une fréquence accrue d'infections a été observée en pédiatrie sous tériflunomide par rapport au placebo, mais pas chez les adultes. Cette augmentation était due à une fréquence accrue de rhinopharyngites et d'infections des voies respiratoires supérieures.

- Les EI rapportés plus fréquemment dans le groupe tériflunomide que dans le groupe placebo en pédiatrie avec une différence $\geq 5\%$ par rapport aux adultes étaient : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, alopecie, paresthésie, douleur abdominale et augmentation des CPK sanguins. Sur la base d'une exposition médiane au tériflunomide (en jours) presque identique chez les enfants et les adultes, l'apparition de ces EI est plus élevée chez les enfants que chez les adultes.

Un nombre moins élevé d'EI rapportés en pédiatrie par rapport aux adultes pour les EI liés aux troubles hépatiques et les augmentations de l'ALAT. Les raisons hypothétiques de cette observation sont une surveillance moins fréquente des enzymes hépatiques dans l'étude TERIKIDS par rapport aux études menées chez l'adulte au cours des 24 premières semaines (c'est-à-dire toutes les 4 semaines contre toutes les 2 semaines), mais cela pourrait également être une conséquence de l'administration de la moitié de la dose de 14 mg équivalente à celle administrée chez l'adulte pendant les 8 premières semaines de traitement (phase de *run-in* pharmacocinétique) chez tous les patients.

Aucune différence pertinente entre les enfants et les adultes n'a été observée en ce qui concerne l'hypertension, les effets hématologiques, les pneumopathies interstitielles, les réactions d'hypersensibilité, les neuropathies périphériques, la tératogénicité, les infections opportunistes graves (y compris la leucoencéphalopathie multifocale progressive), les tumeurs malignes, l'insuffisance rénale/les paramètres fonctionnels et les variations de poids corporel. ».

08.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication pédiatrique de AUBAGIO (tériflunomide) dans le traitement des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR) repose sur une étude de phase III (étude TERIKIDS), randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de AUBAGIO (tériflunomide) chez ces patients.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude de phase III (étude TERIKIDS) a comporté :

- une phase de traitement en double-aveugle de 96 semaines comparative *versus* placebo au cours de laquelle les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 dans les groupes tériflunomide ou placebo,
- une phase d'extension en ouvert non comparative de 96 semaines supplémentaires sous tériflunomide. Seuls les résultats intermédiaires ont été fournis (étude en cours).

Le critère de jugement principal a été le délai de survenue de la première poussée clinique, confirmée par un comité d'adjudication indépendant entre la randomisation et la fin de la période en double-aveugle de traitement. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été : 1/ Nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies et 2/ Nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium (Gd).

Au total, 166 patients ont été randomisés parmi lesquels 109 dans le groupe tériflunomide et 57 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant complété la phase de traitement en double-aveugle de 96 semaines a été de 51,4% (56/109) dans le groupe tériflunomide *versus* 28,1% (16/57) dans le groupe placebo avec comme principales causes d'arrêt du traitement étaient: la survenue d'EI (5,5% dans le groupe tériflunomide *versus* aucun dans le groupe placebo) et le manque d'efficacité (0,9% *versus* 3,5%, respectivement).

Par ailleurs, conformément au protocole de l'étude, le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude prématurément a été :

- pour cause de poussée clinique confirmée : de 29,4 % dans le groupe tériflunomide *versus* 38,6 % dans le groupe placebo respectivement ;
- pour cause d'activité IRM élevée : de 12,8% dans le groupe tériflunomide *versus* 26,3% dans le groupe placebo respectivement.

A la date de l'analyse intermédiaire, le pourcentage de patients ayant complété la phase d'extension en ouvert de 96 semaines a été de 21,0% (21/100) dans le groupe précédemment traité par tériflunomide *versus* 17,3% (9/52) dans le groupe précédemment traité par placebo, avec comme principales causes d'arrêt du traitement : la survenue d'EI (3,0% dans le groupe tériflunomide/tériflunomide *versus* 11,5% dans le groupe placebo/tériflunomide) et le manque d'efficacité (10,0% *versus* 13,5%, respectivement).

L'âge moyen (ET) des patients à l'inclusion a été de 14,6 (2,0) ans, dont la majorité (84,3%) était âgé de 13 à 17 ans. Les patients ont été diagnostiqués pour une SEP depuis 0,69 ans en médiane (min-max : 0,1 - 10,8 ans) et ont eu 1,5 poussées en moyenne au cours de la dernière année précédant la randomisation.

Environ 19,9% ont précédemment reçu un traitement de fond de la SEP par interféron bêta 1-a ou acétate de glatiramère dans la majorité des cas.

A la date d'analyse principale, la durée médiane de traitement dans la phase en double-aveugle a été de 660,0 jours (min-max : 4 – 1 695 jours) dans le groupe tériflunomide et de 273,0 jours (min-max : 192 – 1 385 jours) dans le groupe placebo.

Aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement sur le pourcentage de la survenue de poussée clinique confirmée par un comité indépendant d'évaluation entre la randomisation et la fin de la période en double aveugle de traitement : 36,7% dans le groupe tériflunomide *versus* 43,9% dans le groupe placebo, soit une réduction du risque relatif de 34,3% (HR=0,657 ; IC_{95%} [0,388 ; 1,113], NS).

Le délai médian de survenue de première poussée clinique confirmée a été de 75,3 semaines (min-max : 0,1 – 98,7 semaines) dans le groupe tériflunomide et de 39,1 semaines (min-max : 0,1– 98,0 semaines) dans le groupe placebo.

L'analyse du critère de jugement principal n'ayant pas atteint la significativité statistique, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats des critères de jugement secondaires sont par conséquent considérés comme étant exploratoires.

Il est à noter que les patients qui ont présenté une activité IRM élevée au cours de la phase de traitement en double-aveugle avaient la possibilité d'être inclus dans la phase d'extension en ouvert. Des analyses de sensibilité ont été prévues au protocole parmi lesquelles une analyse de sensibilité évaluant la survenue de la première poussée clinique confirmée ou de la première activité IRM élevée²², quel que soit l'évènement survenu en premier. Un pourcentage de survenue de 49,5% dans le groupe tériflunomide *versus* 68,4% dans le groupe placebo a été rapporté, soit une réduction de risque relatif de 43,4% (HR=0,566 (IC_{95%} [0,368 ; 0,870])).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans l'étude TERIKIDS.

► Tolérance

Le profil de tolérance du tériflunomide évalué dans l'étude TERIKIDS pédiatrique a été similaire à celui déjà connu chez l'adulte avec toutefois certains EI rapportés à une plus grande fréquence dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte : **troubles pancréatiques**, alopecie rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, paresthésie, douleur abdominale, et

²² Une activité IRM élevée est caractérisée par la survenue d'au moins 9 lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies à la 36^{ème} semaine de traitement ou au moins 5 lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies sur chacune des IRM réalisées aux 36^{ème} et 48^{ème} semaines de traitement ou aux 48^{ème} et 72^{ème} semaines de traitement.

augmentation des CPK sanguines (cf. chapitre « 8.3.6. Données de tolérance comparatives entre les populations pédiatrique et adulte issues de l'EPAR » du présent avis).

Les principaux EIG rapportés dans l'étude pédiatrique TERIKIDS au cours de la période en double-aveugle ont été : syncopes et augmentation de la CPK (1,8%, 2/109, chacun). Pendant la phase d'extension en ouvert, les principaux EIG rapportés ont été : asthme, hypoesthésie et pancréatite (1,3%, 2/152, chacun) et augmentation des ALAT (3,8%, 2/152).

► Discussion

La supériorité du tériflunomide n'a pas été démontrée dans la population pédiatrique par rapport au placebo sur la réduction du délai de survenue de la première poussée clinique (critère de jugement principal) au cours de l'étude TERIKIDS chez l'enfant de 10 ans et plus, ne permettant pas d'écarter une perte de chance pour les patients au regard des comparateurs cliniquement pertinents disponibles.

Par ailleurs, il existe des incertitudes principalement liées :

- au design de l'étude incluant un processus de sauvetage défini à priori pour les patients présentant une poussée confirmée (par un comité d'adjudication indépendant) ou une activité IRM élevée au cours de l'étude conduisant à des censures pouvant être à l'origine d'un manque de puissance, néanmoins anticipable au regard des manifestations cliniques chez l'enfant (notamment le haut niveau de l'activité inflammatoire),
- à l'absence de comparaison réalisée *versus* comparateur actif alors que celle-ci était réalisable dans un contexte où des molécules immunomodulatrices sont disponibles depuis plusieurs années,
- à l'absence de donnée robuste évaluant la progression du handicap, ce critère ayant été évalué en tant que critère de jugement exploratoire,
- à l'absence de donnée de qualité de vie, celle-ci n'ayant pas été évaluée au cours de l'étude concernée,
- aux données de tolérance dans la population pédiatrique limitées (durée médiane de traitement : 132 semaines, soit 2,5 ans) ; il persiste par conséquent des incertitudes sur la tolérance à long terme du tériflunomide, en particulier chez des patients débutant ce traitement à un très jeune âge.

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de SEP-RR n'est pas démontré.

Aucune donnée permettant de déterminer l'impact éventuel sur l'organisation des soins de AUBAGIO (tériflunomide) administré par voie orale, notamment par rapport aux immunomodulateurs administrés par voie injectable, n'a été fournie.

En conséquence, AUBAGIO (tériflunomide) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de la SEP de l'enfant est multimodale et repose sur des mesures pharmacologiques accompagnées de mesures non médicamenteuses (rééducation fonctionnelle, orthophoniste, orthoptiste, psychologue, etc., mais aussi sociale et scolaire). Elle présente des objectifs à court et à long terme : à court terme, l'objectif est de prévenir et de prendre en charge les poussées, diminuer leur fréquence et préserver l'insertion et le développement psychosocial et affectif de l'enfant. A long terme, l'objectif est de limiter le handicap, maintenir le suivi (observance et tolérance) et de limiter les effets secondaires cumulatif des médicaments.

La mise en place précoce d'un traitement de fond est recommandée dès la validation du diagnostic de SEP chez l'enfant. Plusieurs options thérapeutiques sont proposées en première intention²³ et disposent d'une AMM pédiatrique : les interférons bêta 1-a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta 1-b (EXTAVIA et BETAFERON) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Parmi ces spécialités, seule REBIF (interféron bêta 1-a) dispose d'une AMM chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les autres uniquement chez les patients de plus de 12 ans.

La Commission a évalué en 2019²⁴ l'extension d'indication des spécialités GILENYA (fingolimod) en traitement de fond des formes très actives de SEP-RR des patients âgés de 10 ans et plus. Elle a considéré que GILENYA (fingolimod) constituait un traitement de 1ère ou 2ème intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et étant les suivants :

- patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la SEP

ou

- patients présentant une SEP-RR 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.

La Commission a également souligné qu'une surveillance des patients était nécessaire, conformément au RCP et plan de gestion des risques, en raison du profil de tolérance de GILENYA (fingolimod), notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque, de convulsions et de cancer de la peau.

La spécialité TYSABRI (natalizumab) ne dispose pas d'AMM pédiatrique mais est néanmoins citée par le PNDS 2019 comme option thérapeutique en situation de 2^{ème} ligne après échec des immunomodulateurs en cas de maladie sévère et d'évolution rapide. Il convient de contacter un centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle pour l'utilisation de cette spécialité au sein de la population pédiatrique³.

Place de AUBAGIO (térfunomide) dans la stratégie thérapeutique de traitement des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de SEP-RR :

Compte tenu :

- du résultat non statistiquement significatif sur le critère de jugement principal (délai de survenue de la première poussée clinique) dans l'étude TERIKIDS, comparative *versus* placebo, ne permettant pas d'écarter une perte de chance pour les patients au regard des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,
- de l'absence d'étude réalisée *versus* comparateur actif alors que celle-ci était réalisable dans un contexte où des molécules immunomodulatrices sont disponibles depuis plusieurs années,
- des données de tolérance dans la population pédiatrique limitées à long terme, en particulier chez des patients débutant ce traitement à un très jeune âge,

la Commission considère que AUBAGIO (térfunomide) n'a pas de place dans la prise en charge des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

²³ PNDS. Sclérose en plaques de l'enfant. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf (consulté en ligne le 30/11/2021).

²⁴ Avis de la Commission de la Transparence de GILENYA (fingolimod) du 20/02/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17542_GILENYA_PIC_EI_Avis2_CT17345&17542.pdf (consulté le 14/12/2021).

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

010.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique 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.

► La spécialité AUBAGIO (tériflunomide) est un médicament à visée préventive des poussées.

► Compte tenu :

- du résultat non statistiquement significatif sur le critère de jugement principal de l'étude TERIKIDS comparative *versus* placebo ne permettant pas d'écarter une perte de chance pour les patients au regard des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,
- de données de tolérance dans la population pédiatrique limitées à long terme, en particulier chez des patients débutant ce traitement à un très jeune âge,

le rapport efficacité/effets indésirables est par conséquent non établi dans l'extension d'indication concernée.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► AUBAGIO (tériflunomide) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique chez les enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité compte-tenu du résultat statistiquement non significatif sur le délai de survenue de la première poussée clinique (critère de jugement principal) *versus* placebo,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, faute de données,

AUBAGIO (tériflunomide) 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 AUBAGIO (tériflunomide) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes-rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR), au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription 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 pédiatrique de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements de AUBAGIO (tériflunomide) en boîte de 28 gélules ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La dose recommandée est de 14 mg de tériflunomide une fois par jour chez les patients ayant un poids corporel > 40 kg et de 7 mg de tériflunomide une fois par jour chez les patients ayant un poids corporel ≤ 40 kg.

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.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17/09/2021 Date d'examen : 16/02/2022 Date d'adoption : 09/03/2022 Date de l'audition du laboratoire : 30/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (ASSOCIATION NOTRE SCLEROSE)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	AUBAGIO 7 mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 302 345 3 2) AUBAGIO 14 mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 274 998 9 0)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2013 Date des rectificatifs : 17/06/2021 (extension d'indication pédiatrique faisant l'objet du présent avis) Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) : 03/07/2017 Plan de Gestion des Risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament de prescription réservé aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament d'exception
Code ATC	L04AA31

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