



ACMTS

Programme commun d'évaluation  
des médicaments  
*Sommaires clinique et pharmacoéconomique*

Octobre 2014

<b>Médicament</b>	Tériflunomide (Aubagio) (comprimé pelliculé de 14 mg)
<b>Indication</b>	Tériflunomide est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques cyclique afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder l'accumulation d'incapacités physiques
<b>Demande d'inscription</b>	Pour les patients atteints des formes récidivantes de la SP avec des critères d'inscription similaires à ceux des interférons et de l'acétate de glatiramère figurant dans les formulaires d'assurance médicaments publics, en conformité avec l'indication de Aubagio anticipée de Santé Canada
<b>Fabricant (s)</b>	Genzyme Canada

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## Sommaire de l'examen clinique

### Introduction

La sclérose en plaques (SP) est un trouble du système nerveux central caractérisé par une perte progressive de la myéline, la gaine qui entoure les nerfs, laquelle conduit, par la suite, à une altération de la conduction nerveuse. Des troubles moteurs, sensoriels et cognitifs s'ensuivent et entraînent une incapacité importante. Il s'agit d'un trouble à progression lente qui se déclenche généralement de façon précoce (vers la fin de la vingtaine ou début de la trentaine), qui touche davantage de femmes que d'hommes et s'observe plus fréquemment chez les Caucasiens. La forme cyclique de la SP (SPC) est celle qui est la plus souvent diagnostiquée chez les patients. En plus du tériflunomide, les thérapies médicamenteuses actuellement commercialisées pour la SP comprennent plusieurs formes d'interféron, acétate de glatiramère, natalizumab, fingolimod, fumarate de diméthyle et alemtuzumab. Le fingolimod, le fumarate de diméthyle et le tériflunomide sont administrés par voie orale, tandis que les autres médicaments doivent être injectés, soit par voie sous-cutanée, intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. Le tériflunomide est administré à une dose de 14 mg une fois par jour.

L'indication qui fait l'objet de l'évaluation est citée ci-dessous :

Indication évaluée
La monothérapie comme traitement des patients atteints de sclérose en plaques cyclique dans le but de réduire la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder l'accumulation d'incapacités physiques
Liste des critères demandés par le commanditaire
Pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques cyclique dans le but de réduire la fréquence des exacerbations cliniques, de retarder l'accumulation d'incapacités physiques et de diminuer le nombre et l'ampleur des lésions cérébrales actives identifiées lors d'une imagerie par résonance magnétique

L'objectif de cette analyse systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et néfastes du tériflunomide dans le traitement de la SPC.

### Résultats et interprétation

#### Études incluses

Quatre essais de supériorité randomisés, multicentriques et à groupes parallèles ont satisfait aux critères d'inclusion pour la présente analyse systématique. TENERE (phase 3; N = 324) consistait en un essai à l'insu comparatif avec traitement de référence impliquant des médecins investigateurs et non des patients. TEMSO (phase 3; N = 1 088), TOWER (phase 3; N = 1 169) et Study 2001 (phase 2; N = 179) consistaient en des essais à double insu contrôlés par placebo. Les patients inclus étaient atteints de SP récidivante, avaient plus de 18 ans et satisfaisaient aux critères de la SP selon McDonald 2005 ou Poser. Deux doses de tériflunomide (7 ou 14 mg) ont été comparées à l'interféron bêta-1a 44 µg (TENERE) ou à un placebo (TEMSO, TOWER et Study 2001). Seuls les résultats du tériflunomide à la dose approuvée par Santé Canada (14 mg p.o. die) sont inclus dans le présent rapport.

Au cours des essais TENERE et TOWER, les patients ont été traités pendant 48 semaines minimum jusqu'à un maximum de 118 et 160 semaines, respectivement. Au cours des essais TEMSO et Study 2001, les patients ont été traités pendant 108 et 36 semaines, respectivement. Les points d'aboutissement du paramètre primaire d'efficacité correspondaient au temps écoulé avant l'échec du

traitement dans l'essai TENERE, le taux de rechute annualisé (TRA) dans les essais TOWER et TEMSO et le nombre de lésions actives uniques (T1 et T2 combinées) observées lors d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) dans l'essai Study 2001. La randomisation a été stratifiée dans tous les essais selon le site principal de l'incapacité et l'incapacité de base (Échelle étendue du statut d'invalidité [EDSS]  $\leq 3,5$  ou EDSS  $> 3,5$ ). Les patients se sont vus offrir un traitement de tériflunomide à long terme dans les essais de prolongation après l'essai Study 2001 ou TOWER.

La majorité des participants à l'essai était composée de femmes (64 à 79 %) et l'âge moyen variait entre 35 ans et 40 ans. La plupart des patients étaient atteints de SPC et étaient de race blanche. Le score médian de base de l'EDSS variait de 1,5 à 2,5, avec la majorité des patients ( $> 75$  %) démontrant un EDSS  $\leq 3,5$ . Le nombre moyen de rechutes au cours de l'année écoulée variait entre 1,2 et 1,5.

Les limitations des données probantes disponibles comprennent la conception ouverte de l'essai TENERE et le défi de maintenir l'aveuglement dans les essais contrôlés par placebo, en raison des événements indésirables survenus chez les patients traités par le tériflunomide (y compris les problèmes gastro-intestinaux et l'alopécie). La fréquence élevée d'abandons de l'étude dans l'ensemble des essais et les déséquilibres entre les traitements au moment des abandons des études TENERE et Study 2001 pourraient avoir biaisé les résultats comparatifs des traitements.

### Efficacité

Les principaux résultats identifiés a priori par le Programme commun d'évaluation des médicaments pour cet examen étaient les taux de rechute, d'incapacité, de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de fatigue.

Le taux de rechute a été mesuré dans les quatre essais. Cependant, l'essai Study 2001 a été conçu de façon à évaluer les résultats de l'IRM et aucun test statistique des données de rechute n'a été fourni. Dans l'essai TOWER, le TRA ajusté était statistiquement significativement plus faible dans le groupe recevant le Tériflunomide 14 mg (0,32 [IC à 95 %, 0,27 à 0,38]) par rapport au placebo (0,50 [IC à 95 %, 0,43 à 0,58]); ratio des taux 0,64 (IC à 95 %, 0,51 à 0,79). De même, dans l'essai TEMSO, le TRA ajusté était statistiquement significativement plus faible dans le groupe recevant le tériflunomide 14 mg (0,37 [IC à 95 %, 0,31 à 0,44]) par rapport au placebo (0,54 [IC à 95 %, 0,47 à 0,62]); ratio des taux 0,69 (IC à 95 %, 0,55 à 0,85). Dans l'essai TENERE, il n'y n'avait aucune différence statistiquement significative dans le TRA ajusté entre le groupe recevant le tériflunomide 14 mg (0,26 [IC à 95 %, 0,15 à 0,44]) et le groupe recevant l'interféron bêta-1a (0,22 [IC à 95 %, 0,11 à 0,42]); ratio des taux 1,2 (IC à 95 %, 0,6 à 2,3). L'inégalité dans les abandons de l'étude entre les traitements peut avoir biaisé les résultats de l'essai TENERE. En outre, il est important de noter que l'essai TENERE n'était pas conçu pour tester l'équivalence ou la non-infériorité du tériflunomide par rapport à l'interféron bêta-1a, et celles-ci ne sauraient être écartées des conclusions non significatives.

Diverses mesures d'incapacité ont été indiquées dans les quatre essais inclus, y compris la progression de l'incapacité sur une période de 12 semaines ou 24 semaines, la variation des données de référence de l'EDSS et le composite fonctionnel *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC). Étant donné que les effets de la rechute risquent d'être toujours présents au bout de 12 semaines, la progression de l'incapacité soutenue sur une période de 24 semaines est peut-être une meilleure mesure clinique de la progression soutenue de l'incapacité. Dans les essais TOWER et TEMSO, l'incapacité soutenue sur une période de 24 semaines n'était pas statistiquement significativement différente entre le tériflunomide et le placebo. Dans chacun des quatre essais, les variations moyennes des données de référence de l'EDSS au sein des groupes étaient faibles et ne représentaient probablement pas de différence

cliniquement décelable. Dans les essais TEMSO et Study 2001, le MSFC, qui mesure le fonctionnement des jambes, des bras et des mains ainsi que la fonction ambulatoire et cognitive, était employé. Dans l'essai Study 2001, aucune différence statistiquement significative dans les scores du MSFC Z n'a été observée entre le tériflunomide 14 mg et le placebo ( $P = 0,89$ ). Dans l'essai TEMSO, on ignore la signification statistique des différences de score du MSFC Z entre les traitements aux semaines 24 et 48 étant donné que les résultats des tests planifiés concernant ces différences se situent en dessous du paramètre négligeable dans la chaîne hiérarchique qui aborde la multiplicité.

Des instruments de mesure générique de la QVLS ont été employés dans les essais TOWER (forme abrégée 36 [SF-36]) et TEMSO (SF-36 et l'échelle de qualité de vie européenne [EQ — 5D]). Il semble n'y avoir aucune différence notable dans ces mesures entre les traitements et les valeurs de P n'ont pas été fournies. L'essai Study 2001 a employé un instrument de mesure de la QVLS spécifique à la maladie, à savoir la *Multiple Sclerosis Quality of Life-54* (MSQOL-54). Aucune différence statistiquement significative entre le tériflunomide 14 mg et le placebo n'a été relevée quant aux scores de la MSQOL-54 et ceux des composantes de santé physique et mentale.

La fatigue a été mesurée dans l'ensemble des essais à l'aide de la *Fatigue Impact Scale* (FIS), une mesure validée qui évalue l'impact de la fatigue sur la vie des patients atteints de SP. Aucune différence statistiquement significative n'a été signalée quant aux scores de la FIS entre le tériflunomide et l'interféron bêta-1a dans l'essai TENERE, ou entre le tériflunomide et le placebo dans l'essai Study 2001. La signification statistique des différences entre les traitements dans les essais TOWER et TEMSO est incertaine étant donné que les résultats des tests planifiés concernant ces différences se situent en dessous du paramètre négligeable dans la chaîne hiérarchique qui aborde la multiplicité.

Les résultats des effets du traitement des sous-groupes concernant la progression du TRA et de l'incapacité concordent dans deux sous-groupes : 1) un sous-groupe de patients avec ou sans l'utilisation antérieure des traitements modificateurs de la maladie (TMD) dans les deux dernières années et 2) un sous-groupe de patients dont le score EDSS est  $\leq 3,5$  ou  $> 3,5$ .

Compte tenu de la paucité des essais face à face dont le tériflunomide a fait l'objet, le fabricant a fourni une comparaison de traitements mixte (CTM), laquelle n'a signalé aucune différence significative entre le tériflunomide et l'interféron bêta-1a (sous-cutané et intramusculaire), l'interféron bêta-1b ou l'acétate de glatiramère, alors que des TRA significativement plus faibles ont été observés avec le natalizumab, fingolimod et le fumarate de diméthyle. En outre, le tériflunomide n'était pas sensiblement différent par rapport à d'autres TMM en ce qui concerne l'accumulation de l'incapacité soutenue sur une période de trois mois. La CTM a été limitée par l'hétérogénéité des essais inclus et le peu de preuves directes. Les résultats de la CTM fournie par le fabricant étaient relativement conformes à un récent examen thérapeutique de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) des résultats du TRA et de l'incapacité soutenue. Les différences entre les estimations de l'effet concernant le résultat de l'incapacité soutenue entre la CTM réalisée par le fabricant et celle de l'ACMTS peuvent être liées à des différences au sein des études incluses, dans la définition des résultats et du calcul des mesures de l'effet (risque relatif par rapport aux taux de risque). Cependant, les rapports de l'ACMTS et du fabricant exhortent à la prudence dans l'interprétation des différences entre les traitements suggérées par les CTM compte tenu de l'absence de preuves directes face à face.

### Effets néfastes

Aucun décès n'a été signalé dans les essais TENERE, TEMSO et Study 2001. Quatre décès ont été signalés dans l'essai TOWER : un décès dû à une septicémie bactérienne et un autre à la suite d'un suicide dans le groupe recevant le tériflunomide 14 mg; un décès dans le groupe recevant le tériflunomide 7 mg à la suite d'un accident de la route; et un quatrième décès dû à une infection des voies respiratoires dans le groupe recevant le placebo.

La proportion de patients qui ont subi au moins un événement indésirable était plus faible avec le tériflunomide 14 mg qu'avec l'interféron bêta-1a, et un peu plus élevée par rapport au placebo. Dans l'ensemble, les événements indésirables les plus fréquents signalés avec le tériflunomide incluaient l'alopécie, la diarrhée et une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT). Dans l'essai TENERE, 5,5 % des patients ont subi un événement indésirable grave, comparativement à 6,9 % pour le groupe de l'interféron bêta-1a. Dans les trois autres essais, le pourcentage de patients qui ont subi des effets indésirables graves variait de 11,9 % à 15,9 % avec le tériflunomide 14 mg et de 11,5 % à 12,8 % avec le placebo. Les patients recevant l'interféron bêta-1a étaient plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'événements indésirables par rapport à ceux recevant le tériflunomide, tandis que dans les essais contrôlés par placebo, les patients recevant le tériflunomide étaient plus susceptibles d'interrompre le traitement en raison d'événements indésirables. Aucune malformation fœtale n'a été signalée dans les essais. Il est à noter que le tériflunomide est un métabolite actif du léflunomide (Arava) qui a été approuvé en l'an 2000 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il est possible que le tériflunomide comporte certains risques connus identiques à ceux du léflunomide. Un avertissement encadré faisant état d'une hépatotoxicité possible est inclus dans la monographie de produit du tériflunomide approuvée par Santé Canada.

Dans la métaanalyse en réseau soumise par le fabricant, le tériflunomide n'était pas associé à des différences significatives dans les abandons du traitement en raison d'événements indésirables, en comparaison avec les autres TMM. Dans les deux essais de prolongation des essais Study 2001 et TEMSO, la majorité des patients ont subi des événements indésirables. Cependant, la plupart d'entre eux n'étaient pas graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

### Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

La soumission du fabricant se rapporte au tériflunomide (Aubagio) 14 mg p.o. die pour les patients atteints des formes récidivantes de la sclérose en plaques (SP) démontrant un score de l'Échelle étendue du statut d'invalidité (EDSS)  $\leq 5,5$  et qui sont vierges de tout traitement, ou pour les patients qui nécessitent un premier changement de thérapie en raison d'intolérance. L'analyse du scénario de référence du fabricant reposait sur la population de l'essai TEMSO dans lequel 91,5 % des sujets souffraient de sclérose en plaques cyclique (SPC), et il était entendu que le traitement serait arrêté lorsque les patients passeraient de la SPC à la SP progressive secondaire (SPPS).

Un cout confidentiel de \$vvvvvv par an a été soumis.

### Résumé de l'analyse économique

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité, basée sur le modèle de Markov pour la progression de la maladie selon lequel les patients franchissent les niveaux de l'EDSS (de 1 à 9) et évoluent de la SPC à la SPPS, puis au décès. L'analyse a porté sur un horizon temporel de 20 ans à l'aide de cycles d'une durée d'un an. La mortalité peut survenir à n'importe quel niveau de l'EDSS et son taux est censé augmenter au fur et à mesure du franchissement des niveaux de l'EDSS. Le modèle a également incorporé les risques différentiels de rechute, les couts et les valeurs utilitaires de chaque niveau. L'analyse a été

menée du point de vue du payeur des soins de santé. Les données relatives à la progression naturelle de la SP ont été tirées principalement des données du registre de London (Ontario), complétées par les données des groupes placebo des essais TEMSO et TOWER. Les données sur l'efficacité relative de tous les éléments de comparaison en termes de progression de la maladie, des taux de rechutes annualisés et des abandons ont été obtenus grâce à une comparaison de traitements mixtes inédite (CTM) limitée aux études publiées depuis 2000 avec 80 % des patients atteints de SPC.<sup>1</sup> Les valeurs utilitaires et les coûts relatifs à chaque état provenaient de sources de données canadiennes. L'analyse primaire a comparé le tériflunomide à l'interféron bêta-1a (Avonex), l'interféron bêta-1a (Rebif), l'acétate de glatiramère et le fumarate de diméthyle. La comparaison avec les meilleurs soins de soutien (aucun traitement modificateur de la maladie) était également possible avec le modèle, bien qu'elle n'ait pas été évaluée dans le scénario de référence du fabricant.

### Résultats de l'analyse du fabricant

Dans l'analyse de base du fabricant, les résultats suivants ont été notés : le tériflunomide est dominant sur Rebif et Avonex. Le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du tériflunomide par rapport à l'acétate de glatiramère est de 33 \$. Le fumarate de diméthyle est plus coûteux et est associé à un taux plus élevé d'années de vie ajustées par leur qualité que le tériflunomide.

### Interprétations et limitations principales

Il existait un certain nombre de limitations dans le modèle qui nécessitaient une réanalyse :

- La CTM soumise par le fabricant était basée sur des études publiées depuis 2000 et était centrée sur la progression du traitement sur une période de trois mois, ce qui a biaisé les résultats en faveur du tériflunomide, surtout en comparaison avec l'acétate de glatiramère. La réanalyse a employé des estimations tirées de l'examen thérapeutique de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) sur les traitements médicamenteux pour la SPC au cours duquel la CTM a considéré des essais dans lesquels > 50 % de la population participant aux essais était atteinte de SPC, et a évalué la progression de la maladie sur une période de trois ou six mois.
- Les valeurs utilitaires par état de l'EDSS utilisées par le fabricant (Tappenden et coll.) étaient nettement inférieures à celles trouvées dans d'autres études. Des valeurs utilitaires alternatives ont été considérées dans la réanalyse.
- L'efficacité des traitements était censée être maintenue pendant la durée de vie du patient. La durée du suivi dans l'essai clinique TEMSO était de 108 semaines. Il serait raisonnable de supposer que les bienfaits du traitement sont susceptibles de s'amoinrir au-delà de cet horizon de temps. À compter du 31 mars 2014, le fabricant n'a pas répondu à la demande du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de modifier le modèle pour permettre le sevrage thérapeutique, et donc, cette question n'a pu être abordée dans la réanalyse.
- L'analyse comprenait seulement les effets secondaires de chaque thérapie avec une différence de 4 % entre la thérapie active et le placebo. Compte tenu de la nature transitoire de la plupart des événements indésirables liés aux traitements de la SPC, le PCEM a effectué une nouvelle analyse dans laquelle les effets secondaires ont été exclus.
- Les coûts liés aux soins de santé par état de l'EDSS et aux rechutes proviennent supposément de Karampampa et coll., 2012. Cependant, les méthodes d'extrapolation étaient erronées. Les estimations du coût des rechutes et par état de l'EDSS de l'examen thérapeutique de l'ACMTS ont été examinées dans la réanalyse.
- La mortalité par état de l'EDSS a été tirée d'une étude de 1992 par Sadovnick et coll., laquelle indique les taux de mortalité pour les trois catégories groupées de l'EDSS : 0 à 3,5, 4 à 7 et 7,5 à 9. Le fabricant a inséré des taux de mortalité différents pour chaque état de l'EDSS. Le PCEM a adopté les données réelles de Sadovnick et coll. dans sa réanalyse.

- Les traitements étaient plus rentables s'ils étaient associés à un taux plus élevé d'abandons. On a supposé que le taux d'abandons était constant dans l'ensemble de tous les traitements.

### Résultats de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments

La nouvelle analyse du PCEM a conclu que :

- Le tériflunomide domine Rebif et Avonex
- Le tériflunomide est plus efficace que les meilleurs soins de soutien : RCUd de 195,070 \$
- Le tériflunomide est plus efficace que l'acétate de glatiramère : RCUd de 409,175 \$
- Le fumarate de diméthyle est plus efficace que le tériflunomide : RCUd de 10,130 \$

Le PCEM a constaté plusieurs limites à l'analyse économique du fabricant. Une réanalyse abordant toutes ces limitations (sauf le sevrage thérapeutique progressif) a conclu que le tériflunomide domine Rebif et Avonex, mais le RCUd du tériflunomide par rapport à celui de l'acétate de glatiramère était de 409,175 \$.

### Conclusions

Selon les résultats de 3 d'essais contrôlés randomisés à double insu à deux phases, le tériflunomide 14 mg est susceptible de réduire le taux de rechute annualisé (TRA) de 30 % à 35 % environ par rapport à l'absence de traitement (placébo) sur une période de un à trois ans de traitement. Toutefois, les avantages du tériflunomide comparativement à l'absence de traitement en termes de réduction de l'incapacité sont moins certains étant donné que l'incapacité soutenue sur une période de 24 semaines n'était pas statistiquement significativement différente entre le tériflunomide et le placebo dans l'un ou l'autre des essais. Il n'y avait aucune différence dans la qualité de vie liée à la santé ou de la fatigue entre le tériflunomide et le placebo. Les données probantes directes face à face pour le tériflunomide 14 mg, limitées à un essai contrôlé randomisé à double insu impliquant des médecins investigateurs, n'ont révélé aucune différence statistiquement significative en termes de TRA ou de temps écoulé avant l'échec du traitement (résultat principal) entre le tériflunomide 14 mg et l'interféron bêta-1a 44 µg. Toutefois, l'essai n'était pas conçu pour tester l'équivalence ou la non-infériorité du tériflunomide, et par conséquent ces données ne sauraient être écartées.

En ce qui concerne le TRA, Une CTM fournie par un fabricant ne signale aucune différence significative entre le tériflunomide 14 mg et l'interféron bêta-1a (sous-cutané et intramusculaire), l'interféron bêta-1b, ou l'acétate de glatiramère. Toutefois, le fumarate de diméthyle et fingolimod natalizumab ont entraîné des TRA significativement plus faibles par rapport au tériflunomide 14 mg. En outre, le tériflunomide 14 mg ne s'est pas révélé être sensiblement différent par rapport aux autres traitements modificateurs de la maladie en ce qui concerne l'accumulation de l'incapacité soutenue sur une période de trois mois. Toutefois, la CTM était limitée par l'hétérogénéité des essais inclus et, compte tenu l'absence de preuve directe, la prudence est de rigueur dans l'interprétation des différences entre les traitements suggérées par la CTM.

Les effets néfastes les plus courants liés au tériflunomide étaient l'alopecie, la diarrhée et une augmentation de l'alanine aminotransférase. Les graves préoccupations relatives à l'innocuité du tériflunomide comprennent la tératogénicité et l'hépatotoxicité.



## SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR AUBAGIO

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

	TENERE		TOWER		TEMZO		STUDY 2001	
	TR 14 mg	INF 44 µg	TR 14 mg	PL	TR 14 mg	PL	TR 14 mg	PL
N (%)	111	104	370	388	358	363	56	61
<b>Rechutes</b>								
TRA ajusté	0,26	0,22	0,32	0,50	0,37	0,54	NS	NS
IC à 95 %	0,15 à 0,44	0,11 à 0,42	0,27 à 0,38	0,43 à 0,58	0,31 à 0,44	0,47 à 0,62	NS	NS
Taux de rechute annuel moyen (ÉT)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,55 (1,12)	0,81 (1,22)
Ratio des taux (IC à 95 %)	1,2 (0,6 à 2,3)		0,64 (0,51 à 0,79)		0,69 (0,55 à 0,85)		NS	
<b>Délai avant échec (dû à la rechute ou à l'arrêt du médicament)</b>								
RRI (IC à 95 %)	0,86 (0,56 à 1,31)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Probabilité de progression de l'incapacité soutenue sur une période de 24 semaines</b>								
À la semaine 48	NS	NS	0,09	0,07	0,10	0,09	NS	NS
IC à 95 %	NS	NS	0,06 à 0,12	0,04 à 0,09	0,06 à 0,13	0,06 à 0,12	NS	NS
À la semaine 108	NS	NS	0,12	0,12	0,14	0,19	NS	NS
IC à 95 %	NS	NS	0,08 à 0,16	0,08 à 0,16	0,10 à 0,18	0,14 à 0,23	NS	NS
<b>Délai avant la progression de l'incapacité</b>								
RRI (IC à 95 %)	NS		0,84 (0,53 à 1,33)		0,75 (0,51 à 1,11)		NS	
<b>Scores du MSFC Z</b>								
N (%)	NS	NS	NS	NS	294	302	54	61
Variation de l'écart- type moyen de base	NS	NS	NS	NS	- 0,05 (0,05)	- 0,20 (0,05)	- 0,02 (0,04)	0,004 (0,04)
<b>MSQOL-54, score global de la qualité de vie</b>								
N (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	53	60
Variation de l'écart- type moyen de base	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2,36 (11,41)	- 3,20 (12,40)
<b>Score final de la FIS</b>								
N (%)	83	65	275	297	297	307	53	60
Variation de l'écart- type moyen de base	4,10 (3,03)	9,10 (3,21)	1,92 (1,63)	4,67 (1,58)	4,96 (1,49)	4,11 (1,48)	- 1,49 (3,37)	3,82 (3,45)
<b>Rechutes exigeant l'utilisation de corticoïdes par voie IV</b>								
TRA	NS	NS	0,27	0,43	0,28	0,43	NS	NS
<b>Effets néfastes, n (%)</b>								
N (population de tolérance)	110	101	371	385	358	360	57	61
Décès	0	0	2 (0,5)	1 (0,3)	0	0	0	0
Évènements	6	7	44	47	57	46	7	7

## SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR AUBAGIO

	TENERE		TOWER		TEMZO		STUDY 2001	
	TR 14 mg	INF 44 µg	TR 14 mg	PL	TR 14 mg	PL	TR 14 mg	PL
indésirables graves	(5,5)	(6,9)	(11,9)	(12,2)	(15,9)	(12,8)	(12,3)	(11,5)
ACEI	12 (10,9)	22 (21,8)	58 (15,6)	24 (6,2)	39 (10,9)	29 (8,1)	8 (14,0)	4 (6,6)
<b>Autres effets néfastes notables, n ( % )</b>								
Alopécie	22 (20,0)	1 (1,0)	50 (13,5)	17 (4,4)	47 (13,1)	12 (3,3)	11 (19,3)	6 (9,8)
Hépatotoxicité	NS	NS	0	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	NS	NS
Hypertension	5 (4,5)	4 (4,0)	15 (4,0)	8 (2,1)	13 (3,6)	6 (1,7)	3 (5,3)	1 (1,6)
Infection	54 (49,1)	47 (46,5)	165 (44,5)	197 (51,2)	222 (62,0)	209 (58,1)	31 (54,4)	24 (41,0)
Neuropathie périphérique	5 (4,5)	1 (1,0)	4 (1,1)	2 (0,5)	3 (0,8)	2 (0,6)	NS	NS

TAA = taux annualisé ajusté; EI = effet indésirable; TRA = taux de rechute annualisé; IC = intervalle de confiance; FIS = Fatigue Impact Scale; RRI = rapport de risques instantanés; INF = interféron bêta-1a; IV = intraveineuse; MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite ; MSQOL-54 = Multiple Sclerosis Quality of Life-54 ; NS = non signalé; PL = placebo; ÉT = écart-type; TR = tétriflunomide; ACEI = abandon pour cause d'événements indésirables.

Source : Rapports d'études cliniques.<sup>2-5</sup>

<sup>a</sup>Les résultats jugés importants pour l'examen (voir le tableau 2 pour le protocole d'examen). Pour l'essai TEMZO, moyenne au carré la plus faible signalée à la semaine 48 ; pour l'essai Study 2001, moyenne ajustée signalée au point d'aboutissement.

<sup>b</sup>Les résultats jugés importants pour l'examen (voir le tableau 2 pour le protocole d'examen). Pour les essais TENERE, TOWER et TEMZO, moyenne au carré la plus faible signalée à la semaine 48 ; pour l'essai Study 2001, moyenne ajustée signalée au point d'aboutissement.