

AVIS DE LA COMMISSION

10 novembre 2004

ARAVA 10 mg, comprimés pelliculés (B/30 et B/100)

ARAVA 20 mg, comprimés pelliculés (B/30 et B/100)

ARAVA 100 mg, comprimés pelliculés (B/3)

Laboratoires AVENTIS

léflunomide

Liste I

Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement ;
prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne

Date de l'AMM : 2 septembre 1999 – Rectificatifs : 8 juin 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans le traitement
du rhumatisme psoriasique actif.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

léflunomide

1.2. Indications

Le léflunomide est indiqué chez l'adulte :

- dans la polyarthrite rhumatoïde active, en tant que traitement de fond.
- **dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif**

Un traitement récent ou concomitant avec un autre traitement de fond hépatotoxique ou hématotoxique (**par exemple le méthotrexate**) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables **graves** ; par conséquent, la mise en route d'un traitement par le léflunomide devra soigneusement évaluer ces notions de bénéfices/risques.

Par ailleurs, le remplacement du léflunomide par un autre traitement de fond, sans suivre la procédure de washout (voir section 4.4), peut augmenter la possibilité de risques additifs d'effets indésirables, même longtemps après l'arrêt du léflunomide.

1.3. Posologie

Les ALAT (SGPT) et la numération globulaire complète, comportant une numération et une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, doivent être contrôlées en même temps et avec la même régularité :

- avant le début du traitement par le léflunomide
- toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement et,
- ensuite toutes les 8 semaines.

Le traitement par le léflunomide doit être débuté par une dose de charge de 100 mg administrée une fois par jour pendant 3 jours. La dose d'entretien recommandée est de 10 à 20 mg de léflunomide une fois par jour pour la polyarthrite rhumatoïde et de 20 mg une fois par jour pour le rhumatisme psoriasique.

L'effet thérapeutique commence habituellement après 4 à 6 semaines et peut s'améliorer par la suite jusqu'à 4 à 6 mois de traitement.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les sujets de plus de 65 ans.

Le médicament ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes ayant une bonne expérience dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

Les comprimés d'ARAVA doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.

L'absorption du léflunomide n'est pas affectée par l'ingestion simultanée d'aliments.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L	:	Antinéoplasiques et Immunomodulateurs
04	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs sélectifs
13	:	Léflunomide

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Seuls le méthotrexate et l'éтанercept (ENBREL) sont indiqués dans le rhumatisme psoriasique. D'autres traitements de fond sont utilisés en pratique.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

On dispose d'une étude versus placebo dont l'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance d'ARAVA dans le rhumatisme psoriasique (Etude TOPAS).

3.1. Efficacité

L'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance du léflunomide (100 mg/j les 3 premiers jours, puis 20 mg/j) versus placebo pendant 24 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif.

Cette étude randomisée en double aveugle, multicentrique, a inclus 188 patients présentant au moins l'un des critères suivants : atteinte des interphalangiennes distales, forme polyarticulaire, arthrite mutilante, arthrite oligoarticulaire asymétrique, ou pseudo spondylarthropathie ankylosante. Les malades avaient des lésions cutanées de psoriasis couvrant au moins 3 % de la surface corporelle.

Critère de jugement principal : taux de réponse « Psoriatic Arthritis Response Criteria » (PsARC) à 24 semaines

Le PsARC est un critère mesurant l'amélioration ou l'aggravation de la maladie, basé sur 4 paramètres :

- évaluation globale par le patient (échelle verbale à 5 points)
(amélioration : baisse 1 point, aggravation : augmentation 1 point)
- évaluation globale par le médecin (échelle verbale à 5 points)
(amélioration : baisse 1 point, aggravation : augmentation 1 point)
- somme des scores de douleur de 76 articulations (échelle verbale à 4 points pour chaque articulation) de 0 à 228 points (amélioration : baisse du score 30 %, aggravation : augmentation 30 %)
- somme des scores de gonflement de 74 articulations (échelle verbale à 4 points pour chaque articulation) de 0 à 222 points (amélioration : baisse du score 30 %, aggravation : augmentation 30 %)

La réponse au traitement était définie par l'amélioration d'au moins 2 de ces 4 paramètres, l'un au moins de ces paramètres devant être le score de la douleur ou le score de gonflement articulaire, en l'absence d'aggravation de l'un quelconque de ces 4 paramètres.

Critères secondaires : taux de réponse ACR 20, critère PASI (« Psoriasis Area and Severity Index » effet du léflunomide sur lésions cutanées de psoriasis), impact sur le handicap fonctionnel évalué par l'indice d'invalidité du Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Résultats :

186 patients sur 188 ont été analysés (95 dans le groupe léflunomide et 91 dans le groupe placebo).

Leur répartition selon la forme clinique de rhumatisme psoriasique était la suivante :

- | | | |
|---|------------------------------------|-----|
| - | forme polyarticulaire | 86% |
| - | atteinte interphalangienne distale | 52% |
| - | oligoarthrite asymétrique | 25% |
| - | pseudo spondylarthrite ankylosante | 13% |
| - | arthrite mutilante | 9% |

Traitements antérieurs : 49% des patients sous placebo et 60% des patients sous ARAVA avaient été traités précédemment par des traitements dits de fond (DMARD). Les plus utilisés étaient le méthotrexate (placebo 40%, léflunomide 53%) et la sulfasalazine (placebo 22%, léflunomide 22%).

Au cours de l'étude, les autres traitements dits de fond n'étaient pas autorisés. Les proportions des patients traités par diclofénac, célécoxib, ibuprofène, rofécoxib ont été comparables dans les 2 groupes de patients.

Résultats sur le critère principal :

A 24 semaines, le léflunomide s'est montré plus efficace que le placebo sur le taux de patients répondeurs sur le score PsARC : 58,9% (N=56) dans le groupe léflunomide versus 29,7% (N=27) dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Une analyse en sous groupes a montré que le taux de répondeurs ne différait pas selon que les patients avaient reçu ou non un traitement de fond antérieur, notamment le méthotrexate.

Critères secondaires : taux de réponse ACR 20, PASI, HAQ à 24 semaines

Taux de réponse	placebo	léflunomide	p
	N=80	N=80	
Nombre de répondeurs ACR 20	16 (20%)	29 (36,3%)	0,0138
PASI	N=90	N=92	
valeur de base	9,5 ± 8,8	8,7 ± 5,5	
Réduction du PASI par rapport à la valeur de base	-0,6 ± 6,1	-2,1 ± 5,9	0,003
Nombre de répondeurs avec un score PASI 50	17 (18,9 %)	28 (30,4 %)	0,05
HAQ	N=90	N=94	
valeur de base	1,14 ± 0,55	1,08 ± 0,70	
Réduction du HAQ par rapport à la valeur de base	-0,05 ± 0,46	-0,19 ± 0,51	0,0267

Le léflunomide a été plus efficace que le placebo sur les critères ACR20, PASI et HAQ à 24 semaines.

Le nombre d'arrêts de traitement a été important au cours de cette étude : 55 % dans le groupe placebo et 40 % dans le groupe léflunomide. Ces arrêts ont été dus à un manque d'efficacité, aux effets indésirables, ou ont fait suite à la demande des patients.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement ont été :

	placebo (N=92)	léflunomide (N=96)
diarrhée	9 (10 %)	20 (21%)
Augmentation des ALAT	5 (5 %)	8 (8%)
Réaction d'aggravation	4 (4%)	7 (7%)
Nausée	6 (7%)	6 (6%)
Céphalée	3 (3%)	6 (6%)
Syndrome grippal	2 (2%)	5 (5%)
Trouble cutané	2 (2%)	5 (5%)
Somnolence	0	5 (5%)

De la diarrhée et une augmentation des ALAT ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés.

Les effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée principalement) ont été plus fréquents dans le groupe léflunomide (45 %) que dans le groupe placebo (28 %).

25 patients ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable lié au traitement : 14 dans le groupe léflunomide versus 11 dans le groupe placebo.

Le profil de tolérance du léflunomide dans le rhumatisme psoriasique n'a pas été différent de celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde.

Il est à noter que le métabolite actif du léflunomide est tératogène chez le rat et le lapin et pourrait entraîner des lésions chez le fœtus humain.

3.3. Conclusion

Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, le léflunomide s'est montré efficace à 24 semaines, en termes de nombre de patients répondeurs sur le score PsARC : 58,9 % de patients répondeurs dans le groupe léflunomide versus 29,7 % dans le groupe placebo.

Le bénéfice absolu du léflunomide par rapport au placebo a été de 29 % de répondeurs supplémentaires sur le critère PsARC.

Le profil de tolérance a été comparable à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le rhumatisme psoriasique est une maladie chronique, qui dans certaines de ses formes, peut être grave et invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans le rhumatisme psoriasique est modéré.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Ce médicament est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Impact de santé publique attendu :

Le rhumatisme psoriasique est une affection qui revêt une gravité fonctionnelle notable dans environ la moitié des cas (formes invalidantes). Le fardeau de la maladie représenté par le rhumatisme psoriasique dans sa globalité est modéré. Celui représenté par les formes actives qui ne répondent pas ou échappent aux autres traitements de fond est faible.

Bien qu'il soit intéressant de disposer d'une alternative supplémentaire en cas de contre-indication, intolérance et résistance au méthotrexate et que l'on puisse attendre, de ce fait, une diminution de la consommation d'AINS, on ne peut pas considérer qu'il existe un besoin thérapeutique non couvert important en termes de santé publique, en raison des thérapeutiques disponibles, dans cette affection.

En conséquence, la spécialité ARAVA n'a pas d'impact de santé publique attendu.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En cas d'échappement, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond, ARAVA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité par rapport à l'absence de traitement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge du rhumatisme psoriasique est celle de tous les rhumatismes inflammatoires chroniques : elle associe un traitement symptomatique (antalgiques ou AINS) à un traitement de fond.

Le traitement de fond le plus utilisé et le plus efficace est le méthotrexate. Cependant, il n'est pas constamment efficace. Le léflunomide constitue une alternative supplémentaire pour la prise en charge des patients.

Le léflunomide peut être utilisé dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif soit en première intention, soit comme traitement de relais d'un autre traitement de fond.

Le léflunomide est particulièrement utile chez les patients :

- présentant une contre-indication au méthotrexate
- résistants ou intolérants au méthotrexate.

4.4. Population cible

D'après l'enquête épidémiologique réalisée en 2001 par la section Epidémiologie de la Société Française de Rhumatologie, le taux de prévalence du rhumatisme psoriasique dans la population âgée de 18 ans et plus serait de 0,19% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,08-0,35] soit une estimation d'environ 88 000 personnes adultes (estimation comprise entre 38 000 et 158 000 personnes).

L'absence de données épidémiologiques précises sur la fréquence des formes actives conduit à faire l'hypothèse suivante (avis d'experts) : 50% à 60% des patients atteints de rhumatisme psoriasique présentent une forme active nécessitant l'utilisation d'un traitement de fond.

Sur ces bases, **44 000 à 53 000 patients** atteints de rhumatismes psoriasiques de forme active seraient susceptibles de tirer un bénéfice d'ARAVA.

La population dans laquelle ARAVA présente une ASMR modérée est celle des patients présentant un échappement, une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements de fond. Les données disponibles ne permettent pas de l'estimer. Cependant on peut l'approcher par la proportion de patients présentant une réponse inadéquate au méthotrexate ou un échappement au méthotrexate, qui est de l'ordre de 15 à 20% (avis d'experts).

Selon cette hypothèse, la population dans laquelle ARAVA présente une ASMR serait de l'ordre de 6 500 à 10 500 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %