



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 Juillet 2011

**GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées unidoses perforées  
B/7 (CIP : 4177853)**

**GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées  
B/28 (CIP 4177876)**

NOVARTIS

Fingolimod

Code ATC : L04AA27 (immunosuppresseurs sélectifs)

Liste I

Prescription initiale hospitalière semestrielle

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 17 mars 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale (B/28) et Collectivités (B/7 et B/28)

## 1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fingolimod

### 1.2. Originalité

Modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate, premier médicament administré par voie orale dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques.

### 1.3. Indication

« 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 suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.

Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

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. »

### 1.4. Posologie

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

#### Posologie

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour. Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas.

En cas d'omission d'une dose, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu.

Les patients peuvent passer directement de l'interféron bêta ou de l'acétate de glatiramère à Gilenya à condition qu'ils ne présentent pas de signes d'anomalies significatives liées au traitement, par exemple une neutropénie.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Gilenya doit être administré avec prudence chez les patients âgés de 65 ans ou plus en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### *Insuffisance rénale*

Gilenya n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale dans les études pivots sur la sclérose en plaques. Sur la base des études de pharmacologie clinique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

### *Insuffisance hépatique*

Gilenya ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients.

### *Patients diabétiques*

Gilenya n'a pas été étudié chez des patients diabétiques atteints de sclérose en plaques. Gilenya doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de l'augmentation possible du risque d'œdème maculaire. Des examens ophtalmologiques doivent être réalisés régulièrement chez ces patients afin de détecter un œdème maculaire.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Gilenya chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2011)**

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04	Agent immunosuppresseur
L04A	Agent immunosuppresseur
L04AA	Agent immunosuppresseur sélectif
L04AA27	Fingolimod

### **2.2. Médicaments de même classe pharmacothérapeutique**

Néant

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

#### Mitoxantrone - ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Médicament réservé à l'usage hospitalier - Agrément collectivités (mai 2004)

ELSEP est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par :

- deux poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

ou

- une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

#### Natalizumab - TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Médicament réservé à l'usage hospitalier - Agrément collectivités (mars 2007)

TYSABRI a le même libellé d'indication que GILENYA.

### 3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

#### 3.1. Etudes d'efficacité

Deux études de phase III ont été réalisées : l'étude FREEDOMS *versus* placebo et l'étude TRANSFORMS *versus* interféron  $\beta$ 1-a (AVONEX).

##### 3.1.1 Étude FREEDOMS<sup>1</sup> - fingolimod *versus* placebo

L'étude FREEDOMS de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du fingolimod 0,5 mg et 1,25 mg à celles du placebo chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente selon les critères de McDonald<sup>2</sup>, ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. Le score EDSS<sup>3</sup> à l'inclusion était compris entre 0 et 5,5 (incapacité faible à moyenne).

La posologie de fingolimod était de 0,5 mg ou de 1,25 mg par jour administré par voie orale.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était le taux annualisé<sup>4</sup> de poussées<sup>5</sup> à 2 ans. Parmi les critères secondaires, le pourcentage de patients sans progression du handicap<sup>6</sup>, le nombre de lésions IRM nouvelles ou en expansion hyperintenses en T2, le nombre de lésions IRM rehaussées par le Gadolinium (Gd+) et le pourcentage de patients indemnes de poussées ont été évalués.

Au total, 1272 patients, d'âge moyen 37 ans, ont été randomisés (ratio 1:1:1) : fingolimod 0,5 mg (n=425) : fingolimod 1,25 mg (n=429), placebo (n=418).

Le délai médian entre les premiers symptômes et l'inclusion dans l'étude était de 7 ans.

Le nombre moyen de poussées de SEP survenues chez un patient était de 1,5 dans l'année précédant son inclusion dans l'étude et de 2,1 dans les deux années précédant l'inclusion. Le score EDSS initial moyen des patients était de 2,4 points.

L'IRM initiale ne montrait pas de lésion rehaussée par le Gadolinium chez 62% des patients. Le nombre initial moyen de lésions Gd+ était de 1,6.

Quarante-et-un p. cent des patients avaient antérieurement reçu un traitement de fond : interféron  $\beta$  (29%), acétate de glatiramère (11%), natalizumab (0,6%). Les patients ne recevaient aucun traitement de fond au moment de la randomisation.

---

1 Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *Engl J Med.* 2010 ; 362(5):387-401. Epub 2010 Jan 20.

2 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6..

3 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52. (score de 0 à 10)

4 Quotient du nombre total de poussées par le nombre total de jours de participation multiplié par 365 jours.

5 Symptômes neurologiques nouveaux, aggravés ou récurrents, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 24 heures, survenant au moins 30 jours après le début d'une précédente poussée accompagnés d'une augmentation d'au moins 0,5 point du score EDSS, d'au moins 1 point à deux des scores fonctionnels FSS ou de 2 points à un de ces scores fonctionnels (à l'exclusion des scores gastro-urinaire et mental)

6 Augmentation de 1 point à l'EDSS, 0,5 point pour un score EDSS initial égal à 5,5, confirmé à 3 ou à 6 mois en l'absence de poussée.

## Données d'efficacité

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle a été de 326 (25,6%) : 30,5% des patients sous fingolimod 1,25 mg, 18,8% des patients sous fingolimod 0,5 mg et 27,5% des patients sous placebo.

Au total, 1 034 patients (81%) ont été suivis pendant 2 ans ; 6,9% de ces patients avaient arrêté le traitement.

De la méthylprednisolone par voie injectable, traitement autorisé lors des poussées, a été administrée chez 22% des patients sous fingolimod 1,25 mg, 26% des patients sous fingolimod 0,5 mg et 48,5% des patients sous placebo.

### Résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) :

Critères d'évaluation	Fingolimod 1,25 n=429	Fingolimod 0,5 n=425	Placebo n=418	p 1,25 mg vs PI	p 0,5 mg vs PI
Taux annualisé de poussée Ratio	0,16 (0,13-0,19) 0,40	0,18 (0,15-0,22) 0,46	0,40 (0,34-0,47)	< 0,001	< 0,001
Absence de progression du handicap* (12 sem.) % Pts	83,4	82,3	75,9		
Hazard ratio**	0,68 (0,50-0,93)	0,70 (0,52-0,96)		0,02	0,02
Absence de progression du handicap* (24 sem.) % Pts	88,5	87,5	81,0		
Hazard ratio**	0,6 (0,41-0,86)	0,63 (0,44-0,90)		0,006	0,01
% Pts indemnes de poussées*	74,7	70,4	45,6		
Hazard ratio**	0,38 (0,30-0,48)	0,48 (0,39-0,61)		< 0,001	< 0,001
Pas de lésion nouvelle ou élargie en T2	175/337 (52)	187/370 (50,5)	72/339 (21)	< 0,001	< 0,001
Nb moyen de lésions §	2,5	2,5	9,8	< 0,001	< 0,001
Pas de nouvelles lésions Gd+	308/343 (90)	331/369 (90)	216/332 (65)	< 0,001	< 0,001
Nb moyen de lésions §§	0,2	0,2	1,1	< 0,001	< 0,001

Régression binomiale négative ajustée sur traitement, pays, nombre de poussées dans les deux années précédant l'inclusion et score EDSS initial.

\* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap. Test de log-rank

\*\* Modèle de hazards proportionnels de Cox ajusté sur traitement, pays, EDSS initial et âge

§ Régression logistique ajustée sur traitement et pays

§ Régression binomiale négative ajustée sur traitement et pays

En excluant les données recueillies dans les 30 jours suivant un traitement d'une poussée par corticoïdes.

§§ Régression logistique ajustée sur traitement, pays et nombre de lésions initial

§§ ANCOVA ajustée sur traitement, pays, nombre de Gd+ initial

Une des analyses post-hoc en sous-groupes réalisées incluait :

- les patients antérieurement sous traitement de fond ou non ayant eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion, avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) par le Gadolinium (*il n'est pas précisé si les poussées sont invalidantes, comme dans le libellé d'indication*)
- les patients ayant eu sous traitement ( $\geq 6$  mois) au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion, avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) par le Gadolinium.

Cette analyse a montré des ratios de taux annualisés de poussées *versus* placebo (n=71) de 0,33 (0,21-0,51) sous fingolimod 1,25 mg (n=72) et de 0,36 (0,24-0,54) sous fingolimod 0,5 mg

(n=84) à deux ans. Le risque de progression du handicap sous fingolimod n'a pas différé de celui observé sous placebo chez ces patients.

### Données de tolérance

Quatre-vingt-quatorze p. cent des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : rhinopharyngites (26% sous fingolimod 1,25 mg, 27% sous fingolimod 0,5 mg vs 27,5% sous placebo) et céphalées (27%, 25% vs 23%).

Les pourcentages de patients ayant arrêté le traitement pour événement indésirable ont été de 7% dans le groupe fingolimod 1,25 mg, 3,5% dans le groupe fingolimod 0,5 mg et de 6% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables observés plus fréquemment sous fingolimod (1,25 mg et 0,5 mg) que sous placebo ont été : leucopénie (6,3%, 2,8% vs 0,2%), lymphopénie (5%, 3,5% vs 0,5%) et infections respiratoires basses (11%, 10% vs 6% sous placebo).

Vingt-trois bradycardies/bradycardies sinusales (14 et 9) vs 3 sous placebo et huit blocs auriculo-ventriculaires (6 et 2), dont 1 du second degré, vs 3 sous placebo ont été observés sous fingolimod 1,25 mg et fingolimod 0,5 mg.

Sept patients ont présenté un oedème maculaire sous fingolimod 1,25 mg dont 3 rapportés comme événement sévère, dans les 3 premiers mois pour 5 d'entre eux.

Une hypertension a été observée plus fréquemment sous fingolimod 1,25 mg (6%) et sous fingolimod 0,5 mg (6%) que sous placebo (4%).

Un événement indésirable grave a été observé chez 11,9% des patients sous fingolimod 1,25 mg, 10,1% sous fingolimod 0,5 mg et 13,4% sous placebo. Deux cas de lymphocytopénie et 3 œdèmes maculaires ont été rapportés dans les groupes fingolimod. Sept cas de bradycardies (3 et 4 vs 1 sous placebo) ont été observés sous fingolimod. Cinq carcinomes baso-cellulaires (1 et 4 vs 3), 1 mélanome (vs 1) et 1 cancer du sein (vs 3) ont été rapportés. Trois décès sont survenus au cours de l'étude dont un chez un patient traité par fingolimod (suicide).

Des augmentations des ALT (> 3 N) ont été observées sous fingolimod 1,25 mg et 0,5 mg (12,5%, 8,5% vs 1,7% sous placebo). A 1 mois, les taux de lymphocytes circulants ont été réduit de 73% (fingolimod 0,5 mg) et de 76% (fingolimod 1,25 mg). Des taux inférieurs à 0,2 10<sup>9</sup>/L ont été observés chez 30% et 18% des patients sous fingolimod 1,25 mg et 0,5 mg (vs 0% sous placebo).

### **3.1.2 Étude TRANSFORMS<sup>1</sup> - fingolimod versus interféron β1-a**

L'étude TRANSFORMS de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du fingolimod (1,25 mg et 0,5 mg) à celles de l'interféron β1-a 30 µg chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente selon les critères de McDonald<sup>2</sup>, ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux années précédents l'inclusion. Le score EDSS<sup>3</sup> à l'inclusion était compris entre 0 et 5,5 (incapacité faible à moyenne). Les patients pouvaient avoir été traités récemment par interféron β ou acétate de glatiramère.

---

1 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 ; 362(5):402-15. Epub 2010 Jan 20.

2 Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005 ;58(6):840-6.

3 Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-52. (score de 0 à 10)

La posologie de fingolimod était de 1,25 mg ou 0,5 mg par jour administré par voie orale. La posologie du traitement par Interféron  $\beta$ 1-a était de une injection IM de 30  $\mu$ g par semaine.

Le critère d'évaluation principal d'efficacité était le taux annualisé<sup>1</sup> de poussées<sup>2</sup> à 12 mois. Parmi les critères secondaires, le nombre de lésions IRM nouvelles ou en expansion hyperintenses en T2, le nombre de lésions IRM rehaussées par le Gadolinium (Gd+), le pourcentage de patients sans progression du handicap et le pourcentage de patients indemnes de poussées à 1 an ont été évalués.

Au total, 1292 patients, d'âge moyen 36 ans, ont été randomisés (ratio 1:1:1) : fingolimod 1,25 mg (n=426), fingolimod 0,5 mg (n=431), interféron  $\beta$ 1-a (n=435).

Le délai médian entre les premiers symptômes et l'inclusion dans l'étude était de 6 ans. Dans les deux années précédant leur inclusion dans l'étude, 28% des patients avaient eu une poussée de SEP et 60% entre 2 et 3 poussées. Le nombre moyen de poussées de SEP survenues chez un patient était de 1,5 dans l'année précédant son inclusion dans l'étude et de 2,2 dans les deux années précédant l'inclusion.

Le score EDSS initial moyen des patients était de 2,2 points.

L'IRM initiale ne montrait pas de lésion rehaussée par le Gadolinium chez 65% des patients. Le nombre initial moyen de lésions Gd+ était de 1,2.

Cinquante-sept p. cent des patients avaient antérieurement été traités par interféron  $\beta$  (49%) ou acétate de glatiramère (15%). 75% d'entre eux recevaient un interféron  $\beta$  (INF) ou de l'acétate de glatiramère (AG) dans les 3 mois précédents le début du traitement.

### Données d'efficacité

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement avant la fin de la période double aveugle a été de 157 (12,2%) : 14,6% des patients sous fingolimod 1,25 mg, 10,2% sous fingolimod 0,5 mg, 11,7% sous interféron  $\beta$ -1a. Les effets indésirables ont été le motif le plus fréquent de ces arrêts de traitement.

Au total, 1 153 patients (89%) ont été suivis pendant 1 an ; 2,3% de ces patients avaient arrêté le traitement.

De la méthylprednisolone par voie injectable, traitement autorisé lors des poussées, a été administrée chez 19% des patients sous fingolimod 1,25 mg, 16% des patients sous fingolimod 0,5 mg et 31% des patients sous interféron  $\beta$ .

---

1 Quotient du nombre total de poussées par le nombre total de jours de participation multiplié par 365 jours.

2 Symptômes neurologiques nouveaux, aggravés ou récurrents, en l'absence de fièvre ou d'infection, persistants au moins 24 heures, survenant au moins 30 jours après le début d'une précédente poussée accompagnés d'une augmentation d'au moins 0,5 point du score EDSS, d'au moins 1 point à deux des scores fonctionnels FSS ou de 2 points à un de ces scores fonctionnels (à l'exclusion des scores gastro-urinaire et mental)

**Résultats de l'analyse en intention de traiter** (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) :

Critères d'évaluation	Fingolimod 1,25 n=420	Fingolimod 0,5 n=429	Interféron $\beta$ 1-a n=431	P 1,25 mg vs INF	P 0,5 mg vs INF
Taux annualisé de poussée Ratio	0,20 (0,16-0,26) 0,61	0,16 (0,12-0,21) 0,48	0,33 (0,26-0,42)	< 0,001	< 0,001
Absence de progression du handicap* (12 sem.) % Pts	93,3	94,1	92,1	ns	ns
Nb Pts avec poussée (%)					
0	338 (80,5)	354 (82,5)	302 (70,1)	< 0,001	< 0,001
1	61 (14,5)	63 (14,7)	90 (20,9)		
2	19 (4,5)	11 (2,6)	30 (7,0)		
$\geq 3$	2 (0,5)	1 (0,2)	9 (2,1)		
Pas de lésion IRM en T2 nouvelle ou en expansion	168/350 (48)	204/372 (54,8)	165/361 (45,7)	ns	0,01
Nb moyen de lésions	1,5	1,7	2,6	< 0,001	0,004
Pas de nouvelle lésions IRM Gd+	321/352 (91,2)	337/374 (90,1)	286/354 (80,8)	< 0,001	< 0,001
Nb moyen de lésions	0,14	0,23	0,51	< 0,001	< 0,001

Régression binomiale négative ajustée sur pays, nombre de poussées dans les deux années précédant l'inclusion et EDSS initiale.

\* Estimation Kaplan-Meier du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap. Test de log-rank  
Régression logistique ajustée sur traitement et pays

En excluant les données recueillies dans les 30 jours suivant un traitement d'une poussée par corticoïdes.  
ANCOVA ajustée sur traitement, pays, nombre de Gd+ initial

Une des analyses post-hoc en sous-groupes réalisées incluait :

- les patients antérieurement sous traitement de fond ou non ayant eu au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion, avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium (*il n'est pas précisé si les poussées sont invalidantes, comme dans le libellé d'indication*)
- les patients ayant eu sous traitement ( $\geq 6$  mois) au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion, avec présence d'une ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) par le Gadolinium.

Cette analyse a montré des ratios de taux annualisés de poussées *versus* interféron  $\beta$  (n=80) de 0,62 (0,35-1,09) sous fingolimod 1,25 mg (n=74) et de 0,48 (0,27-0,87) sous fingolimod 0,5 mg (n=74) à un an.

**Données de tolérance**

Près de 90% des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : rhinopharyngites (22% sous fingolimod 1,25 mg, 20,5% sous fingolimod 0,5 mg vs 20% sous interféron  $\beta$ ), céphalées (23%, 23% vs 20%) et fatigue (14%, 10% vs 10%).

Les pourcentages de patients ayant arrêté le traitement pour événement indésirable ont été de 7,5% dans le groupe fingolimod 1,25 mg, 4% dans le groupe fingolimod 0,5 mg et de 3% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables observés plus fréquemment sous interféron  $\beta$  que sous fingolimod ont été : fièvre (18% vs 4% sous fingolimod 1,25 mg, 4% sous fingolimod 0,5 mg), symptômes pseudo-grippaux (37% vs 4% et 3,5%), myalgie (10% vs 3% et 3%) et dépression (7% vs 4% et 5%).

Sept patients ont présenté un oedème maculaire (5 sous fingolimod 1,25 mg) dont 2 rapportés comme événement sévère, dans les 3 premiers mois pour 6 d'entre eux.



Une hypertension a été observée plus fréquemment sous fingolimod 1,25 mg (5%) et sous fingolimod 0,5 mg (4%) que sous interféron  $\beta$  (2%).

Un événement indésirable grave a été observé chez 10,7% des patients sous fingolimod 1,25 mg, 7% sous fingolimod 0,5 mg et 5,8% sous interféron  $\beta$ .

Parmi les événements graves rapportés uniquement sous fingolimod, 7 blocs auriculo-ventriculaires dont 4 du second degré (3 sous fingolimod 1,25 mg) et douze bradycardies/bradycardies sinusales ont été observés (10 sous fingolimod 1,25 mg).

Deux décès sont survenus au cours de l'étude. Ces décès de cause infectieuse sont survenus dans le groupe fingolimod 1,25 mg (infection primaire par le virus varicelle-zona généralisée, encéphalite herpétique).

Quatre cas d'infections herpétiques (1 cas sous fingolimod 0,5 mg vs 1 cas sous interféron  $\beta$ ) ont été observés dans les deux groupes fingolimod ainsi que 5 carcinomes baso-cellulaires (3 sous fingolimod 0,5 mg vs 1), 3 mélanomes (3 sous fingolimod 0,5 mg vs 0) et 4 cancers du sein (2 sous fingolimod 0,5 mg vs 0).

Des augmentations des ALT ( $> 3 N$ ) ont été observées sous fingolimod 1,25 mg et 0,5 mg (6,9%, 8,4% vs 2,3% sous interféron  $\beta$ ). A 1 mois, les taux de lymphocytes circulants ont diminués de 73% (fingolimod 0,5 mg) et de 77% (fingolimod 1,25 mg). Des taux inférieurs à  $0,2 \cdot 10^9/L$  ont été observés chez 34% et 15% des patients sous fingolimod 1,25 mg et 0,5 mg (vs 0,7% sous interféron  $\beta$ ). Cinq cas de lymphocytopenie ont été rapportés sous fingolimod (4 sous fingolimod 1,25 mg, vs 0 sous interféron  $\beta$ ).

### **3.2. Données de tolérance issues des études de phase II et III**

Le profil de tolérance du produit a été établi à partir des données des 3 études cliniques de phase II et III (FREEDOMS/TRANSFORMS) incluant les périodes d'extension de ces études. En considérant les phases d'extension, 2615 patients ont reçu au moins une dose de fingolimod (0,5 mg, 1,25 mg et/ou 5 mg) soit une estimation de l'exposition de 4582,6 patient-années. Un total de 1891 patients ont été exposés au fingolimod au cours des périodes contrôlées de ces études (placebo  $n=511$ , INF  $\beta$ -1a  $n=431$ ) ; 70,5% d'entre eux avaient été exposés au fingolimod au moins 1 an et 47% au moins 2 ans. Cinq p. cent des patients avaient reçu au moins une dose de 5 mg par jour.

Une réduction de plus de 75% des taux de lymphocytes circulants a été observée à un mois de traitement. Le pourcentage de patients ayant un taux de lymphocytes inférieur à  $0,2 \cdot 10^9/L$  a été plus élevé chez les patients ayant été antérieurement traités par immunosuppresseur. Parmi les événements graves, cinq cas de lymphopénies ont été rapportés.

Les infections et infestations ont été les événements indésirables les plus fréquents. L'incidence de ces événements augmente avec la durée du traitement. Trois cas d'infections herpétiques disséminées dont deux mortels (infection primaire par le virus varicelle-zona généralisée, encéphalite herpétique) ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod 1,25 mg.

Parmi les événements graves, 25 cas de bradycardie (6 cas sous fingolimod 0,5 mg), 13 blocs auriculo-ventriculaires (2 sous fingolimod 0,5 mg) dont 8 du second degré (1 sous fingolimod 0,5 mg) et 12 oedèmes maculaires (2 sous fingolimod 0,5 mg) dont 8 cas confirmés (dans les 4 premiers mois pour 6 d'entre eux) ont été rapportés.

Hypertensions (4 à 6% des patients) et élévations des transaminases hépatiques (ALT  $> 3 N$  chez 8,5% des patients) ont été plus fréquentes dans les groupes fingolimod que dans les groupes contrôle.

Six cas de troubles neurologiques sévères ont été observés sous fingolimod à dose élevée (1,25 mg ou 5 mg) dont 2 syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), une encéphalomyélite aiguë disséminée fatale (ADEM), un événement neurologique possiblement lié à une ADEM et une dégénérescence neurologique sévère.

Dix-huit carcinomes baso-cellulaires (9 sous fingolimod 0,5 mg) et 6 mélanomes malins (2 sous fingolimod 0,5 mg) ont été rapportés. Trois cas de lymphome ont été observés ; l'incidence est estimée à 3 pour 10 000 patient-années [IC 95% 0,6-8,8]. La durée d'exposition au produit est limitée. Une relation entre l'incidence des néoplasies malignes rapportées et l'administration du produit ne peut être exclue.

### **3.3. Conclusion**

#### **a. Efficacité**

Une étude (FREEDOMS) a comparé le fingolimod au placebo pendant une période de 2 ans chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente avec au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. Les taux annualisés de poussées à deux ans ont été de 0,16 sous fingolimod 1,25 mg, 0,18 sous fingolimod 0,5 mg et 0,40 sous placebo. Les pourcentages de patients indemnes de poussées ont été respectivement dans ces trois groupes de 75%, 70% et 46%. L'estimation du pourcentage de patients n'ayant pas eu une progression du handicap à 2 ans est de 83% sous fingolimod 1,25 mg, 82% sous fingolimod 0,5 mg et de 76% sous placebo. Le nombre moyen de lésions nouvelles ou en expansion en T2 et le nombre moyen de lésions Gd+ ont été réduits sous fingolimod par rapport au groupe placebo.

Une étude (TRANSFORMS) a comparé le fingolimod à l'interféron  $\beta$ 1-a pendant une période de 1 an chez des patients ayant une SEP récurrente-rémittente ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. La majorité des patients recevaient de l'interféron  $\beta$  ou de l'acétate de glatiramère dans les 3 mois précédents l'inclusion. Les taux annualisés de poussées à un an ont été de 0,20 sous fingolimod 1,25 mg, de 0,16 sous fingolimod 0,5 mg et de 0,33 sous interféron  $\beta$ 1-a. Les pourcentages de patients indemnes de poussées ont été respectivement dans ces trois groupes de 80,5%, 82,5% et 70%. L'estimation du pourcentage de patients n'ayant pas eu une progression du handicap à 1 an est de 93% sous fingolimod 1,25 mg, 94% sous fingolimod 0,5 mg et de 92% sous interféron  $\beta$ 1-a ; le risque de progression du handicap n'a pas différé entre les groupes. Le nombre moyen de lésions nouvelles ou en expansion en T2 et le nombre moyen de lésions Gd+ ont été réduits sous fingolimod par rapport au groupe interféron  $\beta$ 1-a.

Ces résultats n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les deux doses étudiées de fingolimod ; seul fingolimod 0,5 mg a l'AMM. L'efficacité du fingolimod 0,5 mg est supérieure à celle du placebo sur le taux annualisé des poussées à deux ans, supériorité plus modérée sur la progression du handicap. La supériorité du fingolimod 0,5 mg par rapport à l'interféron  $\beta$  sur le taux annualisé des poussées à un an est modeste ; les pourcentages de patients sans progression du handicap n'ont pas différé. Les résultats des analyses en sous-groupes réalisées a posteriori pour ces deux études sont de nature exploratoire et doivent être interprétés avec prudence.

La population des patients inclus dans ces études, patients ayant des formes peu sévère de la maladie, ne correspond pas à celle du libellé de l'indication de GILENYA, indication restreinte aux formes très actives de SEP récurrente-rémittente compte-tenu des réserves émises sur la tolérance du produit.

## **b. Tolérance**

Une réduction du taux de lymphocytes périphériques d'au moins 70% est observée sous fingolimod. Les lymphopénies rapportées ont été plus fréquentes chez les patients antérieurement traités par immunosuppresseurs.

Le risque de bradyarythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires, lors d'une première administration du produit nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite.

Les risques d'infections sévères, augmentant avec la durée du traitement, d'oedèmes maculaires et d'élévations des enzymes hépatiques justifient une surveillance particulière pendant le traitement. Des troubles neurologiques sévères ont été observés à doses élevées (1,25 mg ou 5 mg).

Seules des données de tolérance à plus long terme pourront permettre d'évaluer le risque cancérigène du fingolimod. Compte tenu de son potentiel tératogène, toute grossesse devra être évitée pendant le traitement.

Le Plan de Gestion des Risques européen prévoit des études observationnelle prospective sur 5 ans afin de suivre la tolérance à long terme du fingolimod et notamment l'incidence des infections opportunistes, des cancers cutanés et autres néoplasies malignes, des effets indésirables cardiovasculaires (HTA, événements thromboemboliques), des élévations des transaminases hépatiques et des oedèmes maculaires. Il est prévu des études spécifiques pour étudier les bradyarythmies (incluant les troubles de la conduction) et les oedèmes maculaires. Des revues cumulées de ces événements ainsi que d'événements tels que leucopénies, lymphopénies, bronchoconstrictions, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, encéphalomyélite aiguë disséminée, allongement du QT, réactivation virale seront incluses dans les suivis périodiques de pharmacovigilance du produit. Il est prévu la mise en place d'un registre des grossesses survenant sous traitement.

Le plan de minimisation du risque comporte la mise à disposition d'un guide de prescription à destination des professionnels de santé, d'une carte d'alerte pour les patients et d'un carnet de liaison ville/hôpital.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Les déficiences sont multiples, variables selon l'évolution de la maladie et selon les individus : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Ces déficiences peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. Il existe une grande variabilité dans la sévérité de la maladie, avec des formes bénignes peu invalidantes et des formes sévères, qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

GILENYA est un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap au cours des formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à moyen terme (2 ans) est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

Dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente-rémittente, le natalizumab et la mitoxantrone sont également indiqués.

Intérêt de santé publique :

La sclérose en plaques (SEP) affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants<sup>1</sup>. Débutant en moyenne à l'âge de 30 ans (20-40 ans) avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le fardeau en termes de santé publique représenté par la SEP est considéré comme modéré y compris dans la sous-population de patients relevant de l'indication de GILENYA.

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

En l'absence de données comparatives versus le natalizumab, et au vu des résultats de la seule étude de phase III versus comparateur actif (interféron  $\beta$ 1-a) de durée limitée (un an), l'impact du fingolimod en termes de réduction de la morbidité (réduction des poussées) est faible.

Toutefois, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans les études, l'impact sur la progression du handicap n'a été évalué qu'à court terme notamment *versus* interféron  $\beta$  et des effets indésirables infectieux, cardiaques, hépatiques et oculaires ont été observés dans les études pivots.

La transposabilité des résultats des études à la pratique clinique n'est pas assurée compte tenu :

- des caractéristiques des patients inclus dans les études considérés comme atteints d'une forme peu sévère de la maladie au regard des données épidémiologiques françaises ;
- des incertitudes sur la tolérance à long terme (en particulier du risque carcinologique) de cette spécialité.

De par la mise à disposition d'une forme orale et l'absence d'hospitalisation mensuelle, un impact positif sur l'organisation des soins peut être attendu. Toutefois, la nécessité d'une surveillance régulière des patients pourrait limiter cet impact.

La spécialité GILENYA ne paraît donc pas en mesure, en l'état des données, d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Compte tenu des réserves émises sur sa tolérance, GILENYA, médicament administré par voie orale, est indiqué dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente. En tant qu'alternative médicamenteuse, GILENYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de ces patients.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive invalidante. Son évolution générale et son pronostic sont variables et considérés comme peu prévisibles.

Le début de la maladie se fait dans 85% des cas environ sous la forme d'une poussée suivie d'une rémission (formes à début rémittent) et sur un mode progressif dans les 15% restants

---

<sup>1</sup> Guide affection longue durée - HAS - septembre 2006

(formes progressives d'emblée). Dans les formes à début rémittent, la deuxième poussée survient dans les deux premières années chez 50% des patients. La médiane de délai de survenue de la progression secondaire après un début rémittent est estimée entre 15 et 19 ans selon les séries. La forme progressive d'emblée est marquée dès le début clinique par une évolution progressive, avec ou sans poussées surajoutées, mais sans phase récurrente-rémittente.

La forme dite "agressive" désigne la sclérose en plaques qui conduit à une accumulation rapide du handicap ; elle peut être caractérisée par une fréquence élevée de poussées (au moins 2 poussées avec séquelles) ou une progression de 2 points d'EDSS dans les 12 mois précédents.

Trois immunosuppresseurs sont aujourd'hui indiqués dans les formes très actives de SEP, sans que l'on puisse encore mesurer leur retentissement réel sur l'histoire naturelle de la maladie : la mitoxantrone, le natalizumab et le fingolimod.

La mitoxantrone est réservée aux formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou secondairement progressive. L'agressivité est définie par deux poussées avec séquelles, au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée au gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Le risque hématologique à court terme (neutropénies) et à long terme (leucémies) nécessite une surveillance régulière du patient. Le traitement nécessite également une mesure régulière de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. La mitoxantrone est administrée par perfusions sans dépasser une dose totale cumulée de 120 mg (6 doses) chez un même patient.

Le natalizumab et le fingolimod sont indiqués en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les patients ayant :

- une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Un patient "non-répondeur" est défini soit comme un patient ayant eu au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'il était traité par interféron  $\beta$  et ayant au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium, soit comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères.

ou

- une forme sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Des réactions d'hypersensibilité survenant généralement pendant la perfusion ou dans l'heure qui la suit ont été associées à l'utilisation de TYSABRI ; ces réactions peuvent être des réactions systémiques graves.

Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter une infection opportuniste et notamment la survenue d'une LEMP (IRM annuelle) dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP.

La survenue de bradyarythmie (incluant les troubles de la conduction) lors d'une première administration de GILENYA impose une surveillance médicale étroite pendant les 6 premières heures qui suivent cette administration. Les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de détecter la survenue d'infections, d'œdèmes maculaires et de troubles de la fonction hépatique. La durée limitée d'exposition et l'existence de cas rapportés de cancers cutanés et autres néoplasies malignes ne permet pas d'écarter

un risque cancérigène lié à la prise du produit. Compte tenu de son potentiel tératogène, une grossesse devra être évitée pendant le traitement.

Les données actuelles ne permettent pas de préciser la place de GILENYA dans la stratégie thérapeutique des formes très actives de SEP rémittente-récurrente, notamment par rapport à TYSABRI. Le choix du traitement dans ces formes très actives de SEP sera réalisé au cas par cas.

#### **4.4. Population cible**

L'estimation de la population des patients ayant une forme très active de SEP-RR réalisée en 2007<sup>1</sup> était comprise entre 9 000 et 11 000 patients et pourrait correspondre à la population cible maximale de GILENYA.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/7 et B/28) dans l'indication et posologie de l'AMM.

La Commission regrette l'insuffisance des données d'efficacité de GILENYA dans la population définie par l'indication.

Compte tenu des réserves actuelles suscitées par les données de tolérance du fingolimod, en particulier à long terme et de l'existence d'un plan de Gestion des Risques, une réévaluation du dossier, en particulier de toutes les données disponibles relatives à la tolérance du produit est prévue à un an.

Par ailleurs, la Commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients atteints de sclérose en plaques traités par GILENYA en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités ;
- l'utilisation de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ;
- les arrêts de traitements et leurs motifs ainsi que les switch éventuels ;
- l'impact de ce traitement sur l'évolution du handicap (score à l'EDSS, passage à une forme progressive,...), la fréquence des poussées et la qualité de vie des patients traités comparativement aux autres traitements.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen, ne pourraient répondre aux questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. La durée de l'étude sera justifiée par un comité scientifique indépendant.

Ces données pourront être recueillies par le biais d'une étude pharmaco-épidémiologique mise en place dans le cadre du projet "Observatoire Français de la Sclérose en Plaques".

Les premières données disponibles devront être portées à la connaissance de la Commission dans les 2 ans qui suivent l'inscription.

##### **4.5.1 Conditionnement**

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65%**

##### **4.5.3 Médicament d'exception**

---

<sup>1</sup> Avis CT-3657 - 17 janvier 2007