

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**20 février 2019**

*Date d'examen par la Commission : 6 février 2019*

***fingolimod*****GILENYA 0,5mg, gélule**

B/28 (CIP : 34009 417 787 6 6)

B/7 (CIP : 34009 417 785 3 7)

**GILENYA 0,25mg, gélule**

B/28 (CIP : 34009 301 659 4 2)

B/7 (CIP : 34009 550 608 0 2)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	<b>L04AA27 (immunosuppresseur)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription (<i>présentations dosées à 0,25 mg</i>) Extension d'indication (<i>présentations dosées à 0,5 mg</i>)</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<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 pédiatriques âgés <u>de 10 ans et plus</u> suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- 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. »</li> </ul>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de supériorité du fingolimod versus interféron (IFN) <math>\beta</math>-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,</li> <li>- des analyses post hoc dans les SEP-RR très actives (population de l'AMM) qui suggèrent également la supériorité du fingolimod versus IFN <math>\beta</math>-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,</li> <li>- de l'absence d'analyse statistique prévue a priori documentant la progression du handicap et la qualité de vie des patients,</li> <li>- 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,</li> </ul> <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>
ISP	GILENYA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>GILENYA est un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> </ul> <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul> <p>Son efficacité a été établie sur le taux annualisé de poussées et le nombre de lésions en T2 nouvelles ou élargies sur dans une étude de phase III comparative versus interféron <math>\beta</math>-1a intramusculaire, dans une population majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. Seules des analyses post-hoc dans des populations proches de celle de l'AMM (SEP-RR très actives) suggérant la supériorité de GILENYA par rapport à l'interféron <math>\beta</math>-1a sont disponibles. Son efficacité sur la progression du handicap à moyen et long terme n'est pas établie à ce jour.</p> <p>La Commission rappelle qu'en raison du profil de tolérance de GILENYA, notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque, de convulsions et de cancer de la peau, une surveillance des patients est nécessaire, conformément au RCP et plan de gestion des risques.</p>
Recommandations	<p>► <b>Conditionnements</b></p> <p>Les conditionnements en boîtes de 28 ne sont pas adaptés à la posologie de GILENYA. En effet, 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.</p> <p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>Compte tenu de l'indication précise de l'AMM et de la complexité de la prise en charge des SEP-RR très actives de l'enfant et de l'adolescent,</p>

l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par GILENYA en population pédiatrique devront être prises après concertation de l'un des 9 centres de ressources et de compétences identifiés dans le PNDS « sclérose en plaques de l'enfant ».

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données de l'étude d'extension en ouvert mentionnée au paragraphe 9.5 lors de la prochaine évaluation de GILENYA (réinscription quinquennale).

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/03/2011 Date de l'extension d'indication pédiatrique : 22/11/2018 Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques (cf. paragraphe 8.3)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement La 1 <sup>ère</sup> administration doit être effectuée en milieu hospitalier
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA27 fingolimod

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités GILENYA (fingolimod), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans d'indication « traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus 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 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 ».

Il s'agit d'une extension d'indication pour les présentations dosées à 0,5 mg et d'une première inscription pour les présentations dosées à 0,25 mg (dosage spécifique aux patients de moins de 40kg). En l'absence de réduction de dose préconisée au RCP, les comprimés à 0.25 mg ne sont pas adaptés à la posologie des patients de plus de 40kg (qui est de 0.5 mg/j).

GILENYA a une AMM chez l'adulte depuis 2011. Dans son dernier avis de réévaluation en date du 3 octobre 2018, la Commission a considéré que GILENYA avait un SMR important chez l'adulte et une ASMR IV au même titre que TYSABRI (natalizumab).

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P). Lorsque son métabolite actif (phosphate de fingolimod) se lie à aux récepteurs S1P sur les lymphocytes, il entraîne leur séquestration dans les ganglions lymphatiques provoquant ainsi une redistribution des lymphocytes.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« 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 :

- 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 (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1).

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. »

## 04 POSOLOGIE

---

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

- Patients pédiatriques ayant un poids corporel  $\leq 40$  kg : une gélule de 0,25 mg par voie orale une fois par jour.
- Patients pédiatriques ayant un poids corporel  $> 40$  kg : une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour.

Les patients pédiatriques qui débutent leur traitement avec des gélules de 0,25 mg et qui atteignent ensuite un poids stable supérieur à 40 kg doivent poursuivre leur traitement avec des gélules de 0,5 mg.

Lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, il est recommandé de répéter les mêmes mesures de surveillance que celles de l'administration de la première dose. »

## 05 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), toutefois cette maladie peut se déclarer à l'adolescence et dans de rares cas avant l'âge de 10 ans. Ainsi, la prévalence de la SEP est estimée à environ 90 000 cas en France parmi lesquels 2 à 10% ont eu les premiers signes de la maladie avant 18 ans et moins de 1% avant 10 ans<sup>1 2 3</sup>. L'incidence de la SEP dans la population pédiatrique est estimée de 0,18 à 0,51/100 000<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol* 2014; 13: 936-48.

<sup>2</sup> Ruggieri M et al. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004; 25: S326-35.

<sup>3</sup> Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Sclérose en plaques de l'enfant. Centre de référence des maladies neuro inflammatoires de l'enfant. Juillet 2016

<sup>4</sup> Chitnis T et al. International Pediatric MS Study Group Clinical Trials Summit: meeting report. *Neurology* 2013; 80: 1161-8

Son diagnostic chez l'enfant repose sur des critères cliniques et d'imagerie définis par l'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group<sup>5</sup> <sup>6</sup>. Une analyse du liquide céphalo-rachidien peut également être réalisée pour mettre en évidence certaines caractéristiques biologiques et éliminer les diagnostics différentiels<sup>3</sup>.

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

Si l'âge d'apparition de la maladie influence la symptomatologie de la SEP, la physiopathologie semble similaire chez l'enfant et chez l'adulte.

Les SEP-RR sont les plus fréquentes chez l'enfant (>95%) comme chez l'adulte. Elles sont caractérisées 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. Les SEP-SP représentent l'évolution tardive des 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 un stade SP est généralement plus lente que lorsque la SEP se déclare chez l'adulte. Toutefois, le handicap irréversible apparaît à un âge plus précoce du fait de l'âge de début de la maladie. On distingue les formes RR actives des formes RR très actives conformément au RCP de GILENYA.

Le traitement de fond des SEP-RR pédiatriques repose sur l'utilisation d'immunomodulateurs. Certains interférons  $\beta$  (AVONEX, REBIF et BÉTAFERON) ont l'AMM chez les enfants de plus de 12 ans. L'acétate de glatiramère (COPAXONE) n'a pas l'AMM chez l'enfant mais peut également être recommandé en 1<sup>ère</sup> ligne<sup>3</sup>.

En 2<sup>ème</sup> ligne ou en cas de maladie sévère et d'évolution rapide, GILENYA est le premier médicament à obtenir une AMM chez les enfants et adolescents. Jusqu'à présent, dans ces situations l'utilisation de spécialités indiquées chez l'adulte (dont GILENYA ou TYSABRI) pouvait être préconisée après discussion auprès du centre de référence<sup>3</sup>.

Au total, dans les SEP-RR pédiatriques très actives le besoin médical peut être considéré comme non couvert.

---

<sup>5</sup> Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19: 1261-7.

<sup>6</sup> Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, et al. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology* 2016; 87: S8–S11

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Seuls trois interférons  $\beta$  ont l'AMM chez l'enfant à partir de 12 ans pour le traitement des SEP-RR (AVONEX, BETAFERON et REBIF). Il s'agit cependant de médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne insuffisants en cas de maladie très active telle que définie dans l'AMM de GILENYA (traitements de 2<sup>ème</sup> ligne ou SEP-RR sévère et d'évolution rapide).

Certains médicaments ayant l'AMM chez l'adulte sont parfois utilisés chez l'enfant dans les SEP-RR très actives sur avis du centre de référence. Toutefois, aucun ne fait l'objet d'une recommandation d'utilisation spécifique et leurs données cliniques sont trop limitées pour évaluer leur intérêt dans ces situations ; ils ne peuvent donc pas être retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge des SEP-R repose également sur :

- les soins de supports 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 : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne...

Ces comparateurs non médicamenteux étant utilisés en association avec les traitements médicamenteux, ils ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'évaluation en vue d'établir les conditions de remboursement de GILENYA dans cette extension d'indication est en cours dans les autres pays Européens.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les précédentes évaluations de GILENYA chez les adultes sont rappelées ci-dessous :

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	20/07/2011 (inscription)
<b>Indication</b>	Celle de l'AMM chez les adultes
<b>SMR</b> (libellé)	Important.
<b>ASMR</b> (libellé)	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.

<b>Etudes demandées</b>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>les caractéristiques des patients traités ;</li> <li>l'utilisation de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ;</li> <li>les arrêts de traitements et leurs motifs ainsi que les switch éventuels ;</li> <li>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.</li> </ul> <p>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.</p> <p>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".</p> <p>Les premières données disponibles devront être portées à la connaissance de la Commission dans les 2 ans qui suivent l'inscription.</p>
-------------------------	---

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	25/05/2016 (Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription et de Modifications du RCP)
<b>Indication</b>	Celle de l'AMM chez les adultes
<b>Conclusions</b>	La Commission estime que les données du rapport intermédiaire de l'étude VIRGILE et les modifications du libellé de l'AMM ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis de la Commission du 20 juillet 2011 qui avaient tenu compte des réserves émises sur la tolérance de la spécialité, tolérance à l'origine de son indication restreinte aux formes très actives ou d'évolution rapide de SEP-RR

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	22/03/2017 (réinscription)
<b>Indication</b>	Celle de l'AMM chez les adultes
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par GILENYA reste important dans l'indication de l'AMM.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	03/10/2018 (réévaluation)
<b>Indication</b>	Celle de l'AMM chez les adultes
<b>SMR (libellé)</b>	Important
<b>ASMR (libellé)</b>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron <math>\beta</math>-1a dans les SEP-RR très actives (analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études) ;</li> <li>- l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques ;</li> <li>- les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective ;</li> <li>- et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque ;</li> </ul> <p>La Commission considère que GILENYA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI.</p>



<b>Etudes demandées</b>	<p>Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique de la SEP-R, la Commission souhaite qu'une collecte de données observationnelles commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans la SEP-R très active, sévère ou hautement active associée à une invalidité soit mise en place afin de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les conditions d'utilisation des médicaments et les caractéristiques des patients traités ;</li> <li>- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription ;</li> <li>- et les séquences de traitements en France.</li> </ul> <p>Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.</p>
-------------------------	--

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus IFN  $\beta$ -1a (étude PARADIGMS)<sup>7</sup>.

Référence	Etude PARADIGMS
<b>Type de l'étude</b>	<b>Etude de supériorité</b> , phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus interféron (IFN) $\beta$ -1a
<b>Date et durée de l'étude</b>	Première visite du premier patient inclus : 26 juillet 2013 Dernière visite du dernier patient inclus : 14 juillet 2017
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de fingolimod versus IFN $\beta$ -1a en termes de taux annualisé de poussées chez des patients âgés de 10 à 18 ans atteints de SEP-RR.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 10 ans et <math>&lt;</math> 18 ans au moment de la randomisation ;</li> <li>- Diagnostic de SEP selon le consensus révisé pour la SEP pédiatrique. Un examen centralisé du diagnostic de SEP pédiatrique était requis avant la randomisation ;</li> <li>- Au moins une poussée de SEP au cours de l'année précédant ou deux poussées de SEP au cours des deux années précédant la sélection, ou une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium sur une IRM réalisée dans les 6 mois avant la randomisation (incluant l'IRM de sélection) ;</li> <li>- Score EDSS compris entre 0 et 5,5 à l'inclusion<sup>8</sup>.</li> </ul> <p><b>Parmi les critères de non inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SEP progressive ;</li> <li>- Maladie immunologique chronique active (ou stable mais traitée par immunothérapie) autre que la SEP (par ex. syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé) ou présence connue d'un syndrome d'immunodéficience (SIDA, déficit immunitaire héréditaire, déficit immunitaire induit par médicament) ou avec une sérologie VIH positive à la sélection ;</li> <li>- Présence d'altérations généralisées et symétriques de la substance blanche à l'IRM réalisée lors de la sélection, évocatrices d'autres pathologies démyélinisantes (par exemple troubles métaboliques, troubles mitochondriaux) ;</li> <li>- Encéphalomyélite aiguë disséminée, neuromyéélite optique ou testés positivement pour l'aquaporine 4 (AQP4) à l'inclusion ;</li> <li>- Patients immunisés pour le virus de la varicelle et du zona, la rougeole, la</li> </ul>

<sup>7</sup> Chitnis C et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2018; 379:1017-1027

<sup>8</sup> 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 correspond à un handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale et un score EDSS supérieur ou égal à 7 à une incapacité de marcher plus de 5 m même avec aide.

	<p>rubéole, les oreillons, la diphtérie, le tétanos et la coqueluche ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec maladie cardiovasculaire ou anomalie cardiaque à l'ECG ;</li> <li>- Patients avec maladie pulmonaire, y compris asthme sévère ;</li> <li>- Sérologie positive pour le virus de l'hépatite A, B, C ou E.</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	87 centres d'inclusion dans 26 pays dont 5 centres en France avec 19 patients inclus
<b>Produits étudiés et randomisation</b>	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du fingolimod une fois par jour et une injection hebdomadaire de placebo (équivalent de l'IFN). Les doses de fingolimod étaient dépendantes du poids de l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> <li>o 0,5mg / jour pour les patients &gt; 40kg</li> <li>o 0,25mg / jour pour les patients ≤ 40kg (avec une augmentation de la dose possible à 0,5mg/jour sur la base de résultats pharmacocinétiques à 1 mois ou en cas d'augmentation du poids à plus de 40kg pendant au moins 2 visites espacées de 3 mois)</li> </ul> </li> <li>- Une injection IM d'IFN β-1a (seringues pré-remplies - AVONEX) et une gélule quotidienne de placebo (équivalent fingolimod).</li> </ul> <p><u>La randomisation a été stratifiée sur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la région d'inclusion</li> <li>- le statut de puberté définis par l'investigateur (pubère vs. non pubère)</li> </ul>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Le traitement des poussées de SEP par des stéroïdes par voie injectable administrés sur une courte durée selon les recommandations était accepté. Leur utilisation devait cependant être enregistrée.</p> <p>Les patients traités par diméthyl fumarate, interféron β ou acétate de glatiramère au moment de la sélection pouvaient continuer la prise de leur traitement jusqu'à la veille du jour 1 de l'étude.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Taux annualisé de poussées après un maximum de 2 ans de traitement.</b> Pour qu'une poussée soit confirmée, une évaluation du score EDSS devait être réalisée afin de mettre en évidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une augmentation de 0,5 point du score total, ou</li> <li>- une augmentation d'un point sur deux critères fonctionnels de l'EDSS, ou</li> <li>- une augmentation de 2 points sur un critère fonctionnel de l'EDSS à l'exclusion des critères fonctionnels intestin, vessie ou cérébral.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b>Critère secondaire de jugement hiérarchisé :</b> nombre annualisé de lésions en T2 nouvelles ou élargies.</p> <p><b>Critère exploratoire :</b> qualité de vie selon l'échelle pédiatrique PedsQL<sup>9</sup>.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>La taille de l'échantillon a été estimée selon la méthode de Keene et al afin de démontrer la supériorité du fingolimod versus IFN sur le critère de jugement principal (taux annualisé de poussées).</p> <p>Partant de l'hypothèse que le taux annualisé de poussées après 2 ans de traitement serait de 0,18 dans le groupe fingolimod et de 0,36 dans le groupe IFN, un total de 190 patients (95 patients par groupe) était nécessaire pour mettre en évidence cette réduction relative de 50% avec une puissance de 80% et au risque α de 5%.</p> <p><i>Suite à un amendement au protocole, la période de double aveugle a été réduite (jusqu'à deux ans au lieu de deux ans pour tous les patients). Les patients inclus dans l'étude avaient une maladie plus active qu'anticipée entraînant une sous-estimation des hypothèses de départ. Cet amendement n'a donc pas impacté la taille de l'échantillon ou le calcul de puissance.</i></p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Population d'analyse principale :</b> ITT</p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> le taux annualisé de poussées a été analysé avec un modèle de régression binomiale négative utilisant le type de traitement, la région, le statut pubère/pré-pubère et le nombre de poussées dans les deux</p>

<sup>9</sup> Questionnaire de qualité de vie générique validé en population pédiatrique. Ce score varie de de 0 à 100, un score élevé étant le reflet d'une meilleure qualité de vie. Voir paragraphe 9.2 pour plus de détails.

années précédant la randomisation comme covariables.  
L'analyse principale basée sur le temps a divisé le nombre total de poussées confirmées observées pour l'ensemble des patients par le nombre total de jours dans l'étude de l'ensemble des patients. Ce résultat a été ensuite multiplié par 365,25 jours.

**Critère secondaire hiérarchisé :** le protocole prévoyait que ce critère ne soit analysé qu'en cas de positivité du critère principal afin de contrôler l'inflation du risque  $\alpha$  lié aux analyses multiples.

Les résultats obtenus ont été analysés avec un modèle de régression binomiale négative ajusté pour le groupe de traitement, la région, le statut pubère/pré-pubère et le nombre de lésions en T2 à l'inclusion.

**Analyse de la qualité de vie :** Aucune analyse statistique visant à comparer les deux groupes sur le score générique PedsQL n'était prévue au protocole.

**L'analyse en sous-groupe des patients avec une SEP-RR très active telle que définie dans l'AMM de GILENYA n'était pas prévue au protocole.**

## RESULTATS

L'AMM a été restreinte aux groupes de patients ayant une SEP-RR très active<sup>10</sup>. Par conséquent, les résultats de l'étude PARADIGMS sont rapportés dans la population totale de l'étude et dans les analyses post-hoc en sous-groupes suivants :

- patients ayant reçu au moins 1 traitement de fond de la SEP au cours de l'année précédant l'instauration du traitement et ayant au moins 1 lésion en T1 Gd+ à l'inclusion et/ou ayant présenté au moins 1 poussée dans l'année précédant l'inclusion (équivalent des SEP-RR très actives malgré un traitement de fond) ;
- patients ayant présentés au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion et ayant au moins 1 lésion Gd+ à l'inclusion (équivalent des SEP-RR sévères et d'évolution rapide).

Ces définitions sont susceptibles de ne pas correspondre à l'AMM de GILENYA. Le caractère invalidant des poussées n'était en effet pas disponible et la définition des SEP-RR très active, malgré un traitement de fond, n'est pas consensuelle.

Le protocole prévoyait initialement une période de double aveugle de 2 ans minimum. Toutefois, le nombre d'événements observés dans l'étude ayant été supérieur aux hypothèses, le protocole a été modifié pour réduire la durée de traitement en double aveugle à un maximum de 2 ans. Ainsi :

- 95% des patients du groupe fingolimod et 82% des patients du groupe IFN ont été exposés à au moins 12 mois de traitement ;
- 28% des patients du groupe fingolimod et 18% des patients du groupe IFN ont été exposés à au moins 24 mois de traitement.

### ► Caractéristiques des patients

Un total de 215 patients a été inclus dans cette étude : 107 dans le groupe fingolimod et 108 dans le groupe IFN. Il s'agissait majoritairement de filles (62,3%) et l'âge moyen était de 15,3 ans (min=10 ; max=18).

Les patients étaient diagnostiqués pour une SEP depuis 0,7 ans en médiane (min=0 ; max =8) et avaient eu 1,6 poussée en moyenne depuis ce diagnostic. Environ 37% avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP par interféron ou acétate de glatiramère dans la majorité des cas.

<sup>10</sup> 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

Cent-huit patients (54 dans les deux groupes) avaient une SEP-RR très active malgré un traitement de fond ou sévère et d'évolution rapide telles que définies dans les analyses post-hoc. L'ensemble des caractéristiques des patients (population ITT et sous-groupes correspondant à la population de l'AMM) est résumée dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude PARADIGMS**

	Population ITT		SEP-RR très actives	
	Fingolimod N=107	IFN $\beta$ -1a N=108	Fingolimod N=54	IFN $\beta$ -1a N=54
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Age, ans				
Moyenne (ET)	15,2 (2,00)	15,4 (1,60)	15,5 (1,82)	15,4 (1,56)
Médiane (min-max)	16,0 (10-17)	16,0 (11-18)	16,0 (10 - 17)	16,0 (11 - 18)
Sexe, n (%)				
Fille	70 (65,4)	64 (59,3)	39 (72,2)	34 (63,0)
Poids (kg)				
$\leq$ 40kg, n (%)	9 (8,4)	1 (0,9)	4 (7,4)	0 (0,0)
>40kg, n (%)	98 (91,6)	107 (99,1)	50 (92,6)	54 (100)
Moyenne (ET)	62,4 (16,94)	62,8 (12,02)	64,8 (16,97)	63,2 (9,68)
Statut pubère renseigné au niveau de l'IVRS (facteur de stratification), n (%)				
Pré-pubère	12 (11,2)	11 (10,2)	5 (9,3)	3 (5,6)
Pubère	95 (88,8)	97 (89,8)	49 (90,7)	51 (94,4)
Région (facteur de stratification), n (%)				
Europe de l'est	55 (51,4)	56 (51,9)		
Europe de l'ouest	35 (32,7)	35 (32,4)	Non disponible	
Autres régions	17 (15,9)	17 (15,7)		
<b>Caractéristiques cliniques de la maladie</b>				
Durée depuis le diagnostic, années				
Moyenne (ET)	1,1 (1,25)	1,4 (1,48)	1,2 (1,22)	1,8 (1,56)
Médiane (min-max)	0,7 (0-8)	0,8 (0-7)	0,9 (0 - 6)	1,5 (0 - 6,6)
Durée depuis les premiers symptômes, années				
Moyenne (ET)	1,9 (1,70)	2,4 (2,11)	1,9 (1,59)	3,0 (2,52)
Médiane (min-max)	1,2 (0-9)	1,8 (0-11)	1,3 (0,3-7,3)	2,1 (0,3-10,9)
Nombre de poussées depuis le diagnostic				
Moyenne (ET)	1,5 (1,62)	1,6 (1,73)	Non disponible	
Médiane (min-max)	1,0 (0-11)	1,0 (0-9)	Non disponible	
Nombre de poussées dans les 12 derniers mois				
Moyenne (ET)	1,5 (0,95)	1,5 (0,92)	1,9 (0,90)	1,7 (1,03)
Médiane (min-max)	1,0 (0-4)	1,0 (0-7)	2,0 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-7,0)
Score EDSS				
n	105	108	52	54
Moyenne (ET)	1,46 (1,145)	1,61 (0,894)	1,63 (1,193)	1,69 (0,773)
Médiane (min-max)	1,5 (0,0-5,5)	1,5 (0,0-4,0)	1,5 (0-5,5)	1,5 (0-3,5)
<b>Caractéristiques de la maladie à l'IRM</b>				
Nombre de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium				
n	106	107		
Moyenne (ET)	2,6 (6,01)	3,1 (6,49)	Non disponible	
Médiane (min-max)	1,0 (0-52)	0 (0-37)	Non disponible	
Proportion de patients sans lésions en T1, n (%)				
	47 (44,3)	59 (55,1)		
Nombre de lésions en T2				
N	107	107		
Moyenne (ET)	41,9 (30,33)	45,6 (33,85)	Non disponible	
Médiane (min-max)	31,0 (2-126)	32,0 (4-145)	Non disponible	
Proportion de patients sans lésions en T2, n (%)				
	0	0		

Volume des lésions en T2 (mm <sup>3</sup> )			
n	107	107	
Moyenne (ET)	8902,4 (13147,55)	11512,3 (15087,02)	Non disponible
Médiane (min-max)	5245,0 (52- 116533)	6197,0 (189- 101099)	
Antécédents de traitement, n (%)			
Patients naïfs de traitement de fond	69 (64,5)	67 (62,0)	
Patients ayant déjà reçu un traitement de fond	38 (35,5)	41 (38,0)	
- Interféron	34 (31,8)	35 (32,4)	Non disponible
- Autre traitement de fond	8 (7,5)	11 (10,2)	
• Acétate de glatiramère	6 (5,6)	9 (8,3)	
• Natalizumab	2 (1,9)	2 (1,9)	
• Diméthyl Fumarate	0 (0,0)	1 (0,9)	

### ► Critère de jugement principal

L'analyse principale a été réalisée en juillet 2017 après une durée médiane de traitement de 634 jours dans le groupe fingolimod et de 547 jours dans le groupe IFN. A cette date, le taux annualisé de poussées a été plus élevé dans le groupe IFN (0,675 IC95% = [0,515 ; 0,885]) que dans le groupe fingolimod (0,122 IC95% = [0,078 ; 0,192]), soit un ratio de 0,181 IC95% = [0,108 ; 0,303], p<0,001.

Cette différence reviendrait à éviter environ une poussée tous les 1,8 ans chez des patients qui feraient en moyenne 1,2 poussée sous IFN si la maladie reste stable sur cette même période.

Les résultats des analyses post-hoc dans les sous-groupes équivalents à la population de l'AMM sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. L'ensemble des données sur ce critère est résumé dans le tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2 : critère de jugement principal**

	Population ITT		SEP-RR très active	
	Fingolimod N=107	IFN β-1a N=107	Fingolimod N=54	IFN β-1a N=54
Nombre (%) de patients avec au moins une poussée	15 (14,0%)	58 (54,2%)	11 (20,4%)	33 (62,3%)
Nombre de poussées	25	120	20	81
Nombre de jours dans l'étude	65575	59678	33653	30231
Taux annualisé de poussées confirmées ajusté (IC95)*	0,122 (0,078 ; 0,192)	0,675 (0,515 ; 0,885)	0,200 (0,118 ; 0,342)	0,978 (0,681 ; 1,404)
Comparaison des groupes de traitement par fingolimod et IFN β-1a				
Ratio des taux annualisés de poussées confirmées ajustés (IC95)	0,181 (0,108 ; 0,303)		0,205 (0,108 ; 0,390)	
p-value	<0,001		<0,001	

### ► Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Le taux annualisé de lésions en T2 nouvelles ou élargies a été plus élevé dans le groupe IFN (9,269 IC95% = [7,661 ; 11,214]) que dans le groupe fingolimod (4,393 IC95% = [3,617 ; 5,336]), soit un ratio de 0,474 IC95% = [0,361 ; 0,622], p<0,001.

Les résultats des analyses post-hoc dans les sous-groupes équivalents à la population de l'AMM sont cohérents avec ceux de l'analyse principale (ratio = 0,450 IC95% = [0,315 ; 0,643], p<0,001).

### ► Autres critères de jugement

L'étude comportait d'autres critères de jugement à visée descriptive (sans contrôle du risque α) et des critères post-hoc dont le délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée à 3 mois.

En raison des faiblesses méthodologiques de ces analyses et de l'absence de données dans la population retenue à l'AMM, ces résultats ne seront pas décrits.

## 09.2 Qualité de vie

La qualité de vie liée à la santé des patients pédiatriques a été évaluée grâce au « Pediatric Quality of Life Inventory » (PedsQL) à l'inclusion, à 12 mois et à 24 mois (ou à la fin de l'étude) chez les patients âgés de 10 à moins de 19 ans ainsi que chez leur parent.

Cet outil générique validé pour la mesure de la qualité de vie en population pédiatrique comporte 4 domaines et un total de 23 questions : le fonctionnement physique (8 questions), le fonctionnement émotionnel (5 questions), le fonctionnement social (5 questions) et le fonctionnement scolaire (5 questions).

Les répondants devaient indiquer dans quelle mesure chacune des activités des 23 questions avait été un problème au cours du mois précédent sur une échelle de 0 à 4 (0 : jamais un problème à 4 : presque toujours un problème). Les scores obtenus ont été transformés sur une échelle de 0 à 100, un score élevé étant le reflet d'une meilleure qualité de vie.

Seules les données à l'inclusion et à la fin de l'étude sont disponibles dans la population ITT et dans la population de l'AMM (cf. tableau ci-dessous). Le protocole ne prévoyait pas d'analyses statistiques pour comparer les deux groupes. Des analyses post-hoc ont été réalisées dans la population ITT uniquement et sont en faveur du fingolimod (non détaillées).

Compte tenu de la périodicité du questionnaire (reflet de la qualité de vie dans le mois précédant), ces données ne reflètent pas la qualité de vie des patients tout au long de l'étude.

**Tableau 3 : données de qualité vie (PedQL)**

	Population ITT						SEP-RR très active			
	Fingolimod N=107			IFN $\beta$ -1a N=107			Fingolimod N = 54		IFN $\beta$ -1a N = 53	
	Inclusion	Fin de l'étude	Variation	Inclusion	Fin de l'étude	Variation	Inclusion	Variation	Inclusion	Variation
<b>Score résumé lié au fonctionnement physique (rapporté par le parent)</b>										
n	98	98	98	93	93	93	51	51	45	45
Moyenne	78,22	80,48	2,26	81,18	77,44	-3,73	72,67	6,50	80,34	-7,16
Ecart- type	21,532	18,905	18,160	19,161	21,061	16,512	22,628	16,593	17,361	13,416
<b>Score résumé lié au fonctionnement physique (rapporté par le patient)</b>										
n	99	99	99	95	95	95	53	53	49	49
Moyenne	80,62	84,81	4,19	82,83	79,61	-3,22	77,54	7,31	80,93	-4,97
Ecart- type	18,002	15,539	15,767	16,128	20,947	15,780	17,837	15,358	16,964	16,349
<b>Score résumé lié à la santé psycho-sociale (rapporté par le parent)</b>										
n	98	98	98	93	93	93	51	51	45	45
Moyenne	73,81	77,54	3,73	76,96	76,46	-0,50	70,39	6,28	78,13	-4,70
Ecart- type	17,012	15,246	13,328	15,456	17,189	16,228	17,716	12,987	14,611	17,589
<b>Score résumé lié à la santé psycho-sociale (rapporté par le patient)</b>										
n	99	99	99	95	95	95	53	53	49	49
Moyenne	76,70	81,44	4,74	78,81	77,21	-1,60	76,13	7,56	77,72	-3,47
Ecart- type	15,203	13,351	13,691	12,822	14,488	13,666	15,060	12,421	12,382	15,053
<b>Score total (rapporté par le parent)</b>										
n	98	98	98	93	93	93	51	51	45	45
Moyenne	75,34	78,56	3,22	78,45	76,80	-1,65	71,18	6,36	78,94	-5,59
Ecart- type	17,172	15,187	13,138	15,689	17,454	14,579	18,013	12,115	14,328	14,728

Score total (rapporté par le patient)										
n	99	99	99	95	95	95	53	53	49	49
Moyenne	78,06	82,61	4,55	80,21	78,04	-2,16	76,62	7,47	78,84	-3,99
Ecart-type	15,106	13,249	13,428	12,917	15,266	13,171	14,652	12,333	12,732	14,285

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

### 9.3.1 Données issues de l'étude clinique

Les données de tolérance sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous. Il est à noter que ces analyses n'ont pas exclu les poussées de SEP comme événement indésirable (EI). Les poussées ayant été plus nombreuses dans le groupe IFN (cf. critère principal de jugement), ces données globales de tolérance sont en faveur du fingolimod. Les données dans les sous-groupes de patients avec une SEP-RR très actives ne sont pas disponibles.

Au total, le nombre d'EI a été plus élevé dans le groupe IFN (95,3%) que dans le groupe fingolimod (88,8%) mais le nombre d'EI grave et d'EI d'intensité modérée ou sévère ont été plus élevés dans le groupe fingolimod (17,8% versus 9,3% et 50,5% vs. 42,0% respectivement).

Tableau 4 : données de tolérance de l'étude PARADIGMS

	Fingolimod N = 107 n (%)	IFN $\beta$ -1a N = 107 n (%)
Au moins 1 EI	95 (88,8)	102 (95,3)
Arrêt définitif du traitement suite à un EI	5 (4,7)	5 (4,7)
Au moins 1 EIG	19 (17,8)	10 (9,3)
Au moins 1 EI d'intensité modérée ou sévère	54 (50,5)	45 (42,0)

Les EI les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) dans le groupe fingolimod étaient les céphalées, les infections virales des voies respiratoires supérieures, les infections des voies respiratoires supérieures, les leucopénies et la grippe tandis que dans le groupe IFN  $\beta$ -1a il s'agissait des syndromes pseudo-grippaux, des céphalées, des infections virales des voies respiratoires supérieures, de la fièvre, de la toux et des frissons.

### 9.3.2 Données issues du RCP

D'après le RCP de GILENYA, les EI les plus fréquents ( $>1/100$ ) lors d'un traitement par fingolimod sont les suivants : grippe, sinusite, céphalées ; toux, diarrhées, dorsalgies, élévation des ALAT, GammaGT, ASAT, Infection à herpes virus, bronchite, pityriasis versicolor, carcinome basocellulaire, lymphopénie, leucopénie, dépression, sensation vertigineuse, migraine, vision trouble, hypertension, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, dyspnée, eczéma, alopecie, prurit, asthénie et hypertriglycéridémie.

### 9.3.3 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Brady-arythmie (incluant les défauts de conduction et les bradycardies compliquées d'hypotension) survenant après la première dose Hypertension Élévation des transaminases Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) Œdème maculaire Toxicité de la reproduction Bronchoconstriction Infections, y compris infection opportunistes (LEMP, infections à VZV, autres infections virales herpétiques, infections fongiques) Cancer de la peau (carcinome basocellulaire, sarcome de Kaposi, mélanome malin,
--------------------------------------	--

	carcinome à cellules de Merkel, carcinome spino-cellulaire) Convulsion
<b>Risques importants potentiels</b>	Encéphalomyélite aiguë disséminée Lymphome et autres tumeurs malignes Evènement thromboembolique Allongement du QT Interaction avec les $\beta$ -bloquants Interactions avec les médicaments anti-arythmiques de classe Ia et III
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation en gériatrie, pendant l'allaitement, chez les diabétiques et chez les patients avec des maladies cardiovasculaires Utilisation à long terme chez les patients pédiatriques Risque cardiovasculaire (morbidité/mortalité) à long terme Risque de tumeur maligne à long terme Mort subite inexplicée Relais de traitement vers Gilenya depuis un autre traitement de fond de la SEP

Depuis la dernière évaluation de GILENYA et notamment sur la base de de l'étude PARADIGMS, le risque de convulsion est devenu un risque important identifié.

## 09.4 Résumé & discussion

L'évaluation du fingolimod dans l'extension pédiatrique pour les groupes de patients âgés de 10 ans et plus ayant une SEP-RR très active repose sur une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus interféron (IFN)  $\beta$ 1a.

Cette étude a inclus 215 patients atteints de SEP-RR ayant eu au moins une poussée de SEP au cours de l'année précédant ou deux poussées de SEP au cours des deux années précédant la sélection, ou une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium sur une IRM réalisée dans les 6 mois avant la randomisation.

Les patients avaient été diagnostiqués pour une SEP depuis 0,7 ans en médiane (min=0 ; max =8) et avaient eu 1,6 poussée en moyenne depuis ce diagnostic. Environ 37% avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur SEP par interféron ou acétate de glatiramère dans la majorité des cas.

Les critères d'inclusion de cette étude étaient plus larges que la population de l'AMM restreinte aux SEP-RR très actives compte tenu du profil de tolérance du fingolimod<sup>11</sup>. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées à posteriori chez 108 patients atteints de SEP-RR très actives définis comme ceux :

- ayant reçu au moins 1 traitement de fond de la SEP au cours de l'année précédant l'instauration du traitement et ayant au moins 1 lésion en T1 Gd+ à l'inclusion et/ou ayant présenté au moins 1 poussée dans l'année précédant l'inclusion (équivalent des SEP-RR très actives malgré un traitement de fond) ;
- ayant présentés au moins 2 poussées dans l'année précédant l'inclusion et ayant au moins 1 lésion Gd+ à l'inclusion (équivalent des SEP-RR sévères et d'évolution rapide).

La définition des SEP-RR très active malgré un traitement de fond bien conduit n'est pas consensuelle, ce qui rend difficile la définition du périmètre des patients couverts par l'AMM de GILENYA. Par ailleurs, le caractère invalidant des poussées n'était pas documenté dans l'étude.

<sup>11</sup> Pour rappel, l'AMM concerne 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 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



Le protocole prévoyait initialement une période de double aveugle de 2 ans minimum. Toutefois, le nombre d'événements observés dans l'étude ayant été supérieur aux hypothèses, le protocole a été modifié pour réduire la durée de traitement en double aveugle à un maximum de 2 ans. Ainsi :

- 95% des patients du groupe fingolimod et 82% des patients du groupe IFN ont été exposés à au moins 12 mois de traitement ;
- 28% des patients du groupe fingolimod et 18% des patients du groupe IFN ont été exposés à au moins 24 mois de traitement.

Au total, après deux ans de traitement au maximum, le taux annualisé de poussées (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe IFN (0,675 ; IC95% = [0,515 ; 0,885]) que dans le groupe fingolimod (0,122 ; IC95% = [0,078 ; 0,192]), soit un ratio de 0,181 ; IC95% = [0,108 ; 0,303],  $p < 0,001$ .

Le nombre de lésions annualisées en T2 nouvelles ou élargies (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a également été plus élevé dans le groupe IFN (9,269 ; IC95% = [7,661 ; 11,214]) que dans le groupe fingolimod (4,393 IC95% = [3,617 ; 5,336]), soit un ratio de 0,474 IC95% = [0,361 ; 0,622],  $p < 0,001$ .

Les résultats des analyses post-hoc dans les sous-groupes équivalents à la population de l'AMM suggèrent également la supériorité du fingolimod versus IFN dans cette population sur le taux annualisé de poussées et le nombre annualisé de lésion en T2 nouvelles ou élargies.

Des données de qualité de vie selon le questionnaire générique PedsQL ont été collectées à l'inclusion et à la fin de l'étude uniquement. En raison, de la périodicité du questionnaire (reflet de la qualité de vie dans le mois précédant) et de l'absence d'analyses statistiques prévues au protocole visant à comparer les deux groupes, il n'est pas possible de conclure sur une différence en termes de qualité de vie des patients.

Concernant la tolérance, le nombre d'événements indésirables a été plus élevé dans le groupe IFN (95,3%) que dans le groupe fingolimod (88,8%). En revanche, le nombre d'événements indésirables graves et de grades  $\geq 3$  ont été plus élevés dans le groupe fingolimod (17,8% versus 9,3% et 50,4% vs. 42,0% respectivement). Les risques importants identifiés au PGR de GILENYA restent : bradyarythmie, hypertension, élévation des transaminases, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), œdème maculaire, toxicité de la reproduction, bronchoconstriction, infections (y compris infections opportunistes), cancer de la peau et convulsion.

## **Discussion**

La Commission souligne qu'il s'agit du premier essai clinique comparatif réalisé dans la SEP de l'enfant et de l'adolescent. Le fingolimod a démontré sa supériorité versus interféron  $\beta 1a$  chez des patients SEP-RR en termes de taux annualisé de poussées et de nombre de lésions en T2 avec une fréquence plus élevée d'événements indésirables graves et sans donnée robuste documentant la qualité de vie.

La Commission souligne les éléments de discussion et les réserves suivants :

- L'appréciation de la quantité d'effet de fingolimod dans la population de son AMM est difficile compte tenu de l'absence de données robustes dans les SEP-RR très actives. L'efficacité du fingolimod dans cette population repose uniquement sur des analyses post-hoc représentant moins de 50% de la population de l'étude.
- La comparaison à l'IFN  $\beta 1a$  intramusculaire (une fois par semaine) était acceptable dans l'ensemble de la population de l'étude, en particulier chez les patients naïfs de traitement (environ 70%). Toutefois, la comparaison à l'IFN  $\beta 1a$  sous-cutané (trois fois par semaine) aurait été plus pertinente, conformément à la pratique clinique en France. Par ailleurs, dans les SEP-RR très actives, la comparaison à l'interféron peut être considérée comme sous optimale, d'autres immunosuppresseurs ayant une AMM chez l'adulte étant généralement utilisés dans ces situations après avis du centre de référence.
- Aucune donnée robuste évaluant la progression du handicap confirmé à 3 mois n'est disponible, ce critère n'ayant pas été prévu au protocole de cette étude. Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de données pertinentes pour évaluer l'impact de ce traitement par voie orale sur la qualité de vie des enfants et adolescents.
- Les données documentant l'efficacité et la tolérance du fingolimod chez les patients pré-exposés à des immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs sont limitées alors que ces

patients représentent la majorité des patients atteints de SEP-RR très actives. En effet, seuls 37 % des patients de l'étude avaient déjà reçus un traitement de fond pour leur SEP-RR et cette information n'est pas disponible dans les sous-groupes équivalents à la population de l'AMM.

- Enfin, compte tenu des données d'exposition limitées et variables dans l'étude, il persiste des incertitudes sur la tolérance à long terme du fingolimod, en particulier chez ces patients débutant ce traitement à un très jeune âge.

Au total, compte tenu des données disponibles, il est attendu de GILENYA un impact sur la morbi-mortalité des patients pédiatriques atteints de SEP-RR inclus dans l'étude. Néanmoins, compte tenu des limites méthodologiques suscitées et des incertitudes sur la tolérance à long terme, la Commission considère que cet impact n'est pas démontré dans la population de l'AMM (SEP-RR très actives). L'impact de GILENYA sur la qualité de vie des patients n'est pas démontré à ce jour. En conséquence, GILENYA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

## **09.5** Programme d'études

La phase d'extension en ouvert de l'étude PARADIGMS est toujours en cours. Celle-ci durera 5 ans au total ; le rapport final sera disponible en janvier 2023.

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisé dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme<sup>12 13</sup>. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1<sup>ère</sup> intention : les interférons bêta (seuls AVONEX, REBIF et BETAFERON ont l'AMM chez les patients de plus de 12 ans) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE) dans le cadre d'un usage hors AMM. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique (nombre et gravité des poussées) et les critères IRM (lésions en T1 Gd+, charge lésionnelle en T2...) devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Dans ces situations de SEP-RR très actives, GILENYA est le premier médicament à obtenir l'AMM dans la population pédiatrique. Jusqu'à présent, dans ces situations l'utilisation de spécialités indiquées chez l'adulte pouvait être préconisée après concertation auprès d'un centre de référence (fingolimod et natalizumab notamment)<sup>3</sup>.

#### **Place de GILENYA dans la stratégie thérapeutique :**

**GILENYA est un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus 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.

**Son efficacité a été établie sur le taux annualisé de poussées et le nombre de lésions en T2 nouvelles ou élargies dans une étude de phase III comparative versus interféron  $\beta$ -1a intramusculaire, dans une population majoritairement atteinte de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire. Seules des analyses post-hoc dans des populations proches de celle de l'AMM (SEP-RR très actives) suggérant la supériorité de GILENYA par rapport à l'interféron  $\beta$ -1a sont disponibles.**

**Son efficacité sur la progression du handicap à moyen et long terme n'est pas établie à ce jour.**

**La Commission rappelle qu'en raison du profil de tolérance de GILENYA, notamment marqué par des risques importants de trouble du rythme cardiaque, de convulsions et de cancer de la peau, une surveillance des patients est nécessaire, conformément au RCP et plan de gestion des risques.**

<sup>12</sup> American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. April 2018.

<sup>13</sup> Montalban X et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 011.1 Service Médical Rendu

► La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central. Les manifestations sont multiples : troubles moteurs et sensitifs, déficits sensoriels, vésico-sphinctériens, sexuels, troubles des fonctions cognitives et de l'humeur. Elles peuvent réduire considérablement l'autonomie du patient et altérer sa qualité de vie. La sévérité de la maladie est très variable allant de formes peu invalidantes à des formes qui conduisent en quelques années à des handicaps lourds.

► GILENYA est un médicament à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

► Compte tenu des durées d'exposition limitées dans l'étude PARADIGMS, le rapport efficacité/effets indésirables de GILENYA en population pédiatrique est important à court terme et reste à préciser à plus long terme.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des formes très actives de SEP-RR en population pédiatrique (10 à 18 ans),
- leur prévalence estimée à moins de 1 200 patients en France,
- du besoin médical non couvert chez ces patients,
- de l'absence de réponse formelle au besoin identifié dans la population de l'AMM (absence d'impact sur la morbi-mortalité des patients pédiatriques atteints de SEP-RR très actives au vu des limites méthodologiques dans cette population (analyses post-hoc) et des incertitudes sur la tolérance à long terme),

GILENYA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GILENYA est important dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus 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 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.**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité du fingolimod versus interféron (IFN)  $\beta$ -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 versus IFN  $\beta$ -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,

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.

## 011.3 Population cible

La population cible de GILENYA est celle des patients pédiatriques âgés de 10 et plus atteints de SEP-RR très active :

- la prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 135 / 100 000 en 2015<sup>14</sup> pour le régime général. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 90 000 ;
- les formes récurrentes rémittentes représentent environ 95% des SEP pédiatriques, soit 85 500
- environ 2 à 10% ont les premiers signes de la maladie avant l'âge de 18 ans<sup>1 2 3</sup>, soit entre 1 710 et 8 550 patients ;
- il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant d'estimer de façon robuste l'incidence de la SEP-RR très active en population pédiatrique. Chez l'adulte, d'après les données de l'OFSEP, il est estimé qu'environ 14% des patients atteints de SEP récurrente ont une forme très active de la maladie<sup>15</sup>, soit entre 239 et 1 197 patients.

**Au total, la population cible de GILENYA dans cette extension d'indication est au maximum de 1 200 patients.**

<sup>14</sup> Données statistiques de l'assurance maladie. [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)

<sup>15</sup> Voir avis de réévaluation de GILENYA du 3 octobre 2018

La Commission donne un avis favorable 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'indication « traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus 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 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» et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Les conditionnements en boîtes de 28 ne sont pas adaptés à la posologie de GILENYA. En effet, la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Compte tenu de l'indication précise de l'AMM et de la complexité de la prise en charge des SEP-RR très actives, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par GILENYA dans la population pédiatrique devront être prises après concertation de l'un des 9 centres de ressources et de compétences identifiés dans le PNDS « sclérose en plaques de l'enfant »<sup>3</sup>.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des données de l'étude d'extension en ouvert mentionnée au paragraphe 9.5 lors de la prochaine évaluation de GILENYA (réinscription quinquennale).