

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**GILENYA (fingolimod), immunosuppresseur**

Intérêt clinique important dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente pour les patients pédiatriques âgés de ≥ 10 ans et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- GILENYA a l'AMM en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (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 comparative versus interféron β -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) sont disponibles.
- Son impact sur la qualité de vie et son efficacité sur la progression du handicap à moyen et long terme ne sont pas établis.
- En raison de son profil de tolérance, notamment marqué par des risques importants de troubles du rythme cardiaque, de convulsions et de cancer de la peau, une surveillance des patients est nécessaire.

Indications préexistantes*

- GILENYA a la même AMM chez l'adulte.

Stratégie thérapeutique

- 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. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} 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^{ère} ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Dans ces situations de SEP-RR très

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

actives, GILENYA est le premier médicament à obtenir l'AMM dans la population pédiatrique. Jusqu'à présent, dans ces situations l'utilisation de médicaments indiqués chez l'adulte pouvait être préconisée après concertation auprès d'un centre de référence (fingolimod et natalizumab notamment)

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

GILENYA est un traitement de 1^{ère} ou 2^e intention des formes très actives de SEP-RR des patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus.

Données cliniques

- L'évaluation du fingolimod dans cette extension d'indication repose sur une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus interféron (IFN) β 1a intramusculaire. Les critères d'inclusion de l'étude étaient plus larges que la population de l'AMM restreinte aux formes très actives de SEP. Ainsi, sur les 2015 randomisés, seuls 108 :
 - avaient reçu au moins 1 traitement de fond de la SEP au cours de l'année précédant l'instauration du traitement et avaient 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) ;
 - Ou, avaient présenté 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).
- Après deux ans de traitement maximum, dans la population de l'étude, 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 sur ces deux critères de jugement. La comparaison de scores de qualité de vie et de la progression du handicap confirmé à 3 mois n'était pas prévue au protocole.
- 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 celui de grades ≥ 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 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 convulsions.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GILENYA est important
- GILENYA apporte une amélioration du service médical** rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 février 2019 (CT-17345 et 17542) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »