

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****diméthyle fumarate
TECFIDERA 120 mg et 240 mg,
gélule gastro-résistante
Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022**

- Sclérose en plaques
- Adolescent (≥ 13 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique de la SEP de l'enfant est multimodale et repose sur des mesures pharmacologiques accompagnées de mesures non médicamenteuses (rééducation fonctionnelle, orthophoniste, orthoptiste, psychologue, etc., mais aussi sociale et scolaire). Elle présente des objectifs à court et à long terme : à court terme, l'objectif est de prévenir et de prendre en charge les poussées, diminuer leur fréquence et préserver l'insertion et le développement psychosocial et affectif de l'enfant. A long terme, l'objectif est de limiter le handicap, maintenir le suivi (observance et tolérance) et de limiter les effets secondaires cumulatif des médicaments.

La mise en place précoce d'un traitement de fond est recommandée dès la validation du diagnostic de SEP chez l'enfant. Plusieurs options thérapeutiques sont proposées en première intention et disposent d'une AMM pédiatrique : les interférons bêta 1-a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta 1-b (EXTAVIA et BETAFERON) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Parmi ces spécialités, seule REBIF (interféron bêta 1-a) dispose d'une AMM chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les autres uniquement chez les patients de plus de 12 ans.

La Commission a évalué en 2019 l'extension d'indication des spécialités GILENYA (fingolimod) en traitement de fond des formes très actives de SEP-RR des patients âgés de 10 ans et plus. Elle a considéré que GILENYA (fingolimod) constituait un traitement de 1ère ou 2ème intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et étant les 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.

La Commission a également souligné qu'une surveillance des patients était nécessaire, conformément au RCP et PGR, en raison du profil de tolérance de GILENYA (fingolimod), notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque, de convulsions et de cancer de la peau.

La spécialité TYSABRI (natalizumab) ne dispose pas d'AMM pédiatrique mais est néanmoins citée par le PNDS 2019 comme option thérapeutique en situation de 2ème ligne après échec des immunomodulateurs en cas de maladie sévère et d'évolution rapide. Il convient de contacter un centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle pour l'utilisation de cette spécialité au sein de la population pédiatrique.

Place de TECFIDERA (diméthyle fumarate) dans la stratégie thérapeutique de traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR

TECFIDERA (diméthyle fumarate) est une alternative aux autres traitements de fond de première intention indiqués dans la SEP-RR chez les adolescents âgés de 13 ans et plus.


Comme pour chez l'adulte, la numération des lymphocytes avant mise sous traitement ainsi que la surveillance du risque de développement de lymphopénie tout au long du traitement est nécessaire. Des incertitudes sur les éventuels effets secondaires sur la croissance et la fertilité chez les enfants, en particulier pré-pubères, persistent.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique chez les adolescents âgés de 13 à 18 ans
Indication concernée	TECFIDERA (diméthyle fumarate) est indiqué dans le traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR).
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité issues d'une étude versus interféron bêta-1a (AVONEX) sur le taux de patients sans lésion hyperintense nouvelle ou élargie en T2 à l'IRM cérébrale chez des adolescents majoritairement âgés de 13 à 18 ans (90 % des patients inclus) atteints de SEP-RR dont l'interprétation est uniquement descriptive dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée, ni calcul du nombre de sujet nécessaire réalisé, - de l'absence de données robustes de qualité de vie, <p>et prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité évaluées lors de la primo-inscription chez l'adulte, - le profil de tolérance dans la population adolescente globalement similaire à celui de la population adulte et ce malgré le recul limité (étude jusqu'à 96 semaines), avec en particulier le risque de développement de lymphopénie et des incertitudes sur la croissance et la fertilité chez les enfants, en particulier prépubères, - le besoin à disposer de formulations galéniques adaptées à la population adolescente dans un contexte où les alternatives disponibles sont administrées par voie injectable, <p>la Commission considère que TECFIDERA (diméthyle fumarate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.</p>
ISP	TECFIDERA (diméthyle fumarate) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TECFIDERA (diméthyle fumarate) est une alternative aux autres traitements de fond de première intention indiqués dans la SEP-RR chez les adolescents âgés de 13 ans et plus.</p> <p>Comme pour chez l'adulte, la numération des lymphocytes avant mise sous traitement ainsi que la surveillance du risque de développement de lymphopénie tout au long du traitement est nécessaire. Des incertitudes sur les éventuels effets secondaires sur la croissance et la fertilité chez les enfants, en particulier pré-pubères, persistent.</p>
Population cible	La population cible de TECFIDERA (diméthyle fumarate) dans le traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR peut être estimée entre 2 939 et 9 797 patients
Recommandation	<p>→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Médicament d'exception.</p> <p>La Commission rappelle que la prescription de TECFIDERA (diméthylfumarate) est réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indication	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Rappel des évaluations précédentes	12
8. Analyse des données disponibles	13
8.1 Efficacité	13
8.2 Qualité de vie	18
8.3 Tolérance	18
9. Résumé et discussion	21
10. Place dans la stratégie thérapeutique	23
11. Conclusions de la Commission	24
11.1 Service Médical Rendu	24
11.2 Amélioration du Service Médical Rendu	25
11.3 Population cible	25
12. Autres Recommandations de la Commission	26
13. Informations administratives et réglementaires	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique des spécialités TECFIDERA (diméthyle fumarate) 120 mg et 240 mg, gélule gastro-résistante, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR).

Cette extension d'indication pédiatrique a été octroyée selon une procédure centralisée le 13 mai 2022 et TECFIDERA (diméthyle fumarate) a fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP).

Pour rappel, TECFIDERA (diméthyle fumarate) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale chez l'adulte le 30 janvier 2014. Dans son avis d'inscription du 7 mai 2014¹, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de TECFIDERA (diméthyle fumarate) était important dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la SEP-RR de l'adulte en l'absence d'une étude de supériorité versus un traitement actif.

2. Indication

« TECFIDERA (diméthyle fumarate) est indiqué dans le traitement des adultes et **des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR).** »

3. Posologie

« Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 240 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4 du RCP).

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre de dose double. Il ne peut prendre la dose oubliée qu'en respectant un intervalle de 4 heures entre les doses. Sinon, le patient doit attendre et prendre la dose suivante au moment habituel.

Une réduction temporaire de la dose à 120 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des effets indésirables gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose d'entretien recommandée de 240 mg deux fois par jour au cours du mois suivant. TECFIDERA doit être pris au moment des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez les patients présentant des effets indésirables gastro-intestinaux ou des bouffées congestives, la prise de TECFIDERA au moment des repas peut améliorer la tolérance (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8 du RCP).

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

¹ Avis de la Commission de la Transparence de TECFIDERA (diméthyle fumarate) du 07/05/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf (consulté en ligne le 25/08/2022).

La posologie est la même chez les adultes et les enfants âgés de 13 ans et plus. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP. Les données disponibles chez les enfants âgés de 10 à 12 ans sont limitées. La sécurité et l'efficacité de TECFIDERA chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

La gélule doit être avalée entière. Ne pas écraser, ouvrir, dissoudre, sucer ou mâcher la gélule ou son contenu car le pelliculage gastro-résistant des micro-comprimés évite les effets irritants intestinaux. »

4. Besoin médical

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) et est à prédominance féminine. Cette maladie peut toutefois se déclarer durant l'enfance ou l'adolescence mais reste rare puisque 3 à 10% de patients ayant une SEP ont moins de 18 ans, et 0,2 à 0,4% ont moins de 10 ans². La SEP de l'enfant est une maladie rare contrairement à l'adulte, l'incidence varie entre 0,66 à 1,66 / 100 000 enfants en fonction des pays. En France, on estime que 25 à 30 nouveaux patients âgés de 16 ans ou moins sont diagnostiqués par an².

La SEP est définie par la dissémination dans le temps et dans l'espace des poussées. Les poussées se traduisent par l'apparition de symptômes neurologiques, allant d'une simple gêne sensitive à une hémiplégie ou paraplégie, qui ont une durée de plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou autres infections associées. Chez l'enfant, l'âge médian lors de la première poussée est de 11,9 ans (écart : 2-16 ans) et le délai médian entre la première et la deuxième poussée est de 8 mois (extrêmes : 1-111 mois)².

La présentation clinique est mono- ou polysymptomatique avec des manifestations cliniques diverses qui varient selon l'âge : troubles sensitifs (fourmillements, décharges, engourdissements, etc.), troubles moteurs (faiblesse ou raideur musculaire, troubles de l'équilibre et de la marche, etc.), troubles visuels (douleur oculaire, vision floue ou double, baisse de l'acuité visuelle, etc.), troubles cognitifs (troubles de la concentration, du langage, etc.) et signes généraux (fatigue, anxiété, etc.). Des tableaux de myélite transverse ou de névrite optique rétro-bulbaire (15 à 25% des cas³) sont aussi observés.

Chez l'enfant, les manifestations cliniques sont différentes de celles observées chez l'adulte, surtout si l'enfant est jeune (altération de l'état de conscience, encéphalomyélite, etc.). Chez l'adolescent, elles sont le plus souvent similaires à celles observées chez l'adulte.

Le diagnostic de SEP chez l'enfant et l'adolescent repose sur une combinaison de critères cliniques et d'imagerie (IRM) définis par l'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group*, qui prennent en compte les critères de McDonald (2010)³. La révision des critères McDonald (2017) a permis de poser un diagnostic de plus en plus précoce et précis de la SEP. Le diagnostic de SEP de l'enfant est ainsi retenu dans l'une des situations suivantes :

- 2 poussées cliniques ou plus, sans signe encéphalitique, séparées d'au moins 30 jours, avec atteinte neurologique polysymptomatique, présumées de cause inflammatoire,

² PNDS. Sclérose en plaques de l'enfant. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf (consulté en ligne le 30/11/2021).

³ Polman C., Reingold S.C., Anwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.

- une poussée clinique, sans signe encéphalitique, associée à des critères IRM de démyélinisation (critère révisé), suivie d'une IRM de contrôle montrant au moins une nouvelle lésion inflammatoire avec ou sans prise de gadolinium (Gd), permettant de retenir le critère de dissémination temporelle,
- un épisode d'encéphalomyélite aiguë disséminé (EMAD) suivi plus de 3 mois après d'un événement neurologique sans signe encéphalitique associé à de nouvelles lésions de démyélinisation sur l'IRM (critère révisé),
- chez les enfants de 12 ans et plus, une première poussée clinique, ne remplissant pas les critères d'EMAD avec une IRM retrouvant les critères spatiaux et temporels (avec en particulier des lésions prenant et d'autres ne prenant pas le contraste) de démyélinisation (critère révisé).

Une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) peut également être réalisée pour mettre en évidence certaines caractéristiques biologiques et éliminer les diagnostics différentiels³.

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

La forme la plus fréquente de la SEP de l'enfance est la forme rémittente-récurrente (> 95%), comme chez l'adulte, caractérisée 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. La forme secondairement progressive représente l'évolution tardive de la 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 une forme secondairement progressive est généralement plus lente que chez l'adulte avec toutefois un handicap irréversible apparaissant à un âge plus précoce du fait de l'âge de début de la maladie.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement de fond de la SEP-RR de l'enfant et de l'adolescent repose en première intention sur l'utilisation d'immunomodulateurs dont les interférons bêta (spécialités AVONEX, EXTAVIA, REBIF et BETAFERON) et la spécialité COPAXONE (acétate de glatiramère)³. Parmi ces spécialités, seul REBIF (interféron bêta 1-a) dispose d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent âgé de 2 ans et plus. Les autres disposent d'une AMM chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans.

La Commission a évalué en 2019⁴ l'extension d'indication des spécialités GILENYA (fingolimod) en traitement de fond des formes très actives de SEP-RR des patients âgés de 10 ans et plus. Elle a considéré que GILENYA (fingolimod) constituait un traitement de première ou deuxième intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes d'enfants/adolescents âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et 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

- 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.

⁴ Avis de la Commission de la Transparence de GILENYA (fingolimod) du 20/02/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17542_GILENYA_PIC_EI_Avis2_CT17345&17542.pdf (consulté en ligne le 14/12/2021).

La Commission a également souligné qu'une surveillance des patients était nécessaire, conformément au RCP et Plan de Gestion des Risques (PGR), en raison du profil de tolérance de GILENYA (fingolimod), notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque (bradyarythmie) après la première dose, d'infections, de convulsions et de cancer de la peau.

La spécialité TYSABRI (natalizumab) ne dispose pas d'AMM pédiatrique mais est néanmoins citée par le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2019 comme option thérapeutique en situation de deuxième ligne de traitement après échec des immunomodulateurs en cas de maladie sévère et d'évolution rapide³. Il convient de contacter un centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle pour l'utilisation de cette spécialité au sein de la population pédiatrique³.

A noter que les spécialités AUBAGIO (tériflunomide), comprimé pelliculé, ont obtenu le 17 juin 2021 une extension d'indication pédiatrique dans le traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques. Dans son avis d'extension d'indication du 30 mars 2022⁵, la Commission a cependant considéré que le SMR de ces spécialités était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication, au regard des alternatives disponibles.

Au total, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces réduisant la survenue des poussées, mieux tolérés et améliorant la qualité de vie, dans le traitement des adolescents âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

⁵ Avis de la Commission de Transparence de AUBAGIO (tériflunomide) du 30 mars 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330878/fr/aubagio-teriflunomide-sep-recurrentes-remittentes (consulté en ligne le 14/11/2022).

5. Compareurs cliniquement pertinents

L'identification des compareurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de TECFIDERA (diméthyle fumarate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les enfants âgés de 13 ans et plus dans le traitement de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR).

5.1 Médicaments

Les traitements de fond de la SEP-RR disposant d'une AMM pédiatrique (chez l'enfant et/ou l'adolescent) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Interférons bêta						
REBIF, solution injectable en adm. SC (interféron β 1-a) <i>Merck Serono</i>	Non	REBIF est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes.	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
		Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées [...]. N.B. : le RCP précise un usage possible chez l'enfant et l'adolescent à partir de 2 ans	02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap des spécialités REBIF (interféron β 1-a), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
AVONEX, solution injectable en adm. IM (interféron β 1-a) <i>Biogen</i>	Non	AVONEX est indiqué dans le traitement : – Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. [...] – Des patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de	02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité AVONEX (interféron β 1-a), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	Oui

		développer une sclérose en plaques cliniquement définie.				
		N.B. : le RCP précise un usage possible chez l'enfant et l'adolescent à partir de 12 ans				
BETA FERON, solution injectable en adm. SC (interféron β1-b) Bayer Santé	Non	Indiqués dans le traitement : – Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité BETA FERON (interféron β 1-b), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
EXTAVIA, solution injectable en adm. SC (interféron β1-b) Novartis Pharma SAS	Non	– Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. [...]	07/05/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			21/07/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	La spécialité EXTAVIA (interféron β 1-b) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à BETA FERON (interféron β 1-b) dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	
Autres médicaments de la SEP-RR						
COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie en adm. SC (acétate de glatiramère) Teva Santé	Non	COPAXONE est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP). COPAXONE n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques. »	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
			02/06/2010 (réévaluation)	Important (ISP faible)	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité à long terme sur le handicap de la spécialité COPAXONE (acétate de glatiramère), l'amélioration du service médical rendu est de niveau III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une sclérose en plaques.	

* : classe pharmaco-thérapeutique ; adm : administration ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; IM : intramusculaire ; ISP : intérêt de santé publique ; RI : renouvellement d'inscription ; SC : sous-cutanée ; SMR : service médical rendu.

La spécialité GILENYA (fingolimod) étant réservée uniquement aux formes très actives de SEP-RR telles que définies par son AMM⁶, celle-ci n'est pas considérée comme un CCP.

A noter que les spécialités AUBAGIO (térfunomide), comprimé pelliculé, ont obtenu le 17 juin 2021 une extension d'indication pédiatrique dans le traitement des enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques. Dans son avis d'extension d'indication du 30 mars 2022⁷, la Commission a cependant considéré que le SMR des spécialités AUBAGIO (térfunomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication, au regard des alternatives disponibles. Cette spécialité n'est par conséquent pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap et la symptomatologie, la prise en charge de la SEP-RR repose également sur :

- les soins de support 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 : canne, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne, etc.

Ces différentes prises en charge n'étant pas à visée préventive des poussées, elles ne sont par conséquent pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

⁶ AMM de GILENYA : « Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes d'enfants/adolescents âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et 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

– 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. »

⁷ Avis de la Commission de Transparence de AUBAGIO (térfunomide) du 30 mars 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3330878/fr/aubagio-teriflunomide-sep-recurrentes-remittentes (consulté en ligne le 14/11/2022).

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité TECFIDERA (diméthyle fumarate) dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de SEP (SEP-RR) de l'enfant âgé de 13 ans et plus sont les médicaments ayant l'AMM en pédiatrie et étant cités dans le tableau ci-dessus.

Il est à souligner que l'usage des CCP actuels dans la tranche d'âge pédiatrique concernée par l'évaluation (adolescent ≥ 13 ans) est néanmoins limité par leur voie d'administration uniquement injectable (en sous-cutané ou intramusculaire selon la molécule) pouvant conduire à des difficultés d'administration et d'observance dans la population concernée.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

7. Rappel des évaluations précédentes

Date de l'avis	Avis du 7 mai 2014 dans l'indication adulte
Indication	TECFIDERA (diméthyle fumarate) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente
SMR	Important
ASMR	En l'absence d'une étude de supériorité versus un traitement actif, TECFIDERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. Les résultats de la méta-analyse en réseau montrant par comparaison indirecte une diminution du taux annualisé de poussées avec TECFIDERA 240 mg x 2/jour comparativement aux interférons bêta, à l'acétate de glatiramère et au tériflunomide ne peuvent être considérés comme suffisants pour conclure à l'efficacité supérieure de TECFIDERA à la dose de 240 mg x 2/jour par rapport à ces traitements. La Commission de la transparence reconnaît l'intérêt de

	la mise à disposition d'une spécialité par voie orale supplémentaire dans le traitement de fond de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.
Place dans la stratégie thérapeutique	TECFIDERA (diméthyle fumarate) est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

8. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication pédiatrique de TECFIDERA (diméthyle fumarate) repose principalement sur une étude de phase III (étude CONNECT) multicentrique, descriptive, randomisée, en ouvert, versus AVONEX (interféron bêta 1-a) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TECFIDERA (diméthyle fumarate) pendant 96 semaines chez des **enfants âgés de 10 à moins de 18 ans** atteints de SEP-RR.

Le laboratoire a également fourni les données suivantes dont les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis compte-tenu de leurs limites :

- une étude de phase II (étude FOCUS), non comparative, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de TECFIDERA (diméthyle fumarate) sur les lésions cérébrales à l'IRM pendant 24 semaines. Compte-tenu de son caractère non comparatif et du faible effectif de patients inclus (n=22), cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis,
- l'étude d'extension de l'étude FOCUS (étude CONNECTED) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à 96 semaines de TECFIDERA (diméthyle fumarate). Les résultats de cette étude de tolérance ne seront également pas détaillés dans le présent avis prenant en compte l'effectif limité de patients inclus (n=22).

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission chez l'adulte (avis du 7 mai 2014⁸)

« Deux études (DEFINE, 1 234 patients et CONFIRM, 1 417 patients) ont comparé l'efficacité de diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour (posologie de l'AMM) et 240 mg x 3/jour à celle du placebo pendant deux ans chez des patients atteints de SEP-RR.

Dans l'étude DEFINE, le pourcentage estimé de poussées (critère principal) a été de 27 % dans le groupe traité par le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour versus 46 % dans le groupe placebo (HR : 0,51 ; IC 95 % [0,40 à 0,66]).

Dans l'étude CONFIRM, le taux annualisé de poussées (critère principal) a été significativement diminué par rapport au placebo : 0,22 (IC 95 % [0,18 à 0,28]) dans le groupe diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour versus 0,40 (IC 95 % [0,33 à 0,49]) dans le groupe placebo (p < 0,02).

Les résultats sur la progression du handicap ont été plus hétérogènes.

Dans l'étude DEFINE, le risque de progression du handicap à 2 ans avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 semaines a été diminué avec le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour comparativement

⁸ Avis de la Commission de la Transparence de TECFIDERA (diméthyle fumarate) du 07/05/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf (consulté en ligne le 26/08/2022).

au placebo ; cependant, il n'a pas été observé de différence entre le diméthyle fumarate et le placebo sur le risque de progression du handicap confirmé à 24 semaines.

Dans l'étude CONFIRM, il n'a pas été observé de différence entre le diméthyle fumarate et le placebo sur le risque de progression du handicap. L'analyse groupée des deux études a permis de mettre en évidence une diminution du risque de progression du handicap à 2 ans avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 et à 24 semaines.

- Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont issues d'une analyse en sous-groupe des études DEFINE et CONFIRM réalisée a posteriori. Selon deux définitions de SEP-RR très actives s'approchant des libellés d'indication de GILENYA et TYSABRI, le taux annualisé de poussées a été diminué dans le groupe diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour par rapport au placebo :
 - selon la définition « un traitement par interféron bêta depuis au moins 12 mois avec au moins une poussée sous traitement interféron bêta et au moins 9 lésions T2 ou une lésion rehaussant le gadolinium à l'IRM cérébrale ou un taux de poussées inchangé ou augmenté » qui représentait 20 % des patients traités par le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour (n = 318), le ratio du taux annualisé de poussées a été de 0,57 (IC 95 % [0,39 à 0,84]) ;
 - selon la définition « la survenue d'au moins 2 poussées dans l'année précédente associées à au moins une lésion rehaussant le gadolinium à l'IRM cérébrale » qui représentait 6 % des patients traités par le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour (n = 93), le ratio du taux annualisé de poussées a été de 0,40 (IC 95 % [0,22 à 0,71]).

Ces résultats sont exploratoires et doivent être interprétés avec prudence.

- L'étude CONFIRM comportait un bras de validation actif traité par acétate de glatiramère. Dans le cadre d'une comparaison réalisée a posteriori, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre le diméthyl fumarate 240 mg x 2/jour et l'acétate de glatiramère sur le taux annualisé de poussée (ratio du taux annualisé de poussées : 0,78 ; IC 95 % [0,59 à 1,05]) et le risque de progression du handicap (HR : 0,85 ; IC 95 % [0,56 à 1,29]).
- L'efficacité de diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour a été comparée de façon indirecte à celle des autres immunomodulateurs indiqués dans le traitement de la SEP-RR dans le cadre d'une méta-analyse en réseau. Au total, 27 études ont été incluses, principalement versus placebo (18 études versus placebo et 9 études de comparaison directe entre traitements actifs). Dans cette méta-analyse, l'efficacité du diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour sur le taux annualisé de poussées a été supérieure à celle du placebo, des interférons bêta-1a et bêta-1b, de l'acétate de glatiramère et du tériflunomide. Aucune différence n'a été observée sur le risque de progression du handicap entre le diméthyle fumarate et les autres traitements. L'interprétation des résultats de cette méta-analyse en réseau doit rester prudente compte-tenu du peu de comparaisons directes disponibles et de la disparité des caractéristiques entre les études. Cette méta-analyse en réseau bien que de bonne qualité ne peut remplacer les conclusions issues d'études de comparaison directe bien conduites. »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus : étude CONNECT

L'étude CONNECT est une étude de phase III, multicentrique, descriptive, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus AVONEX (interféron β -1a), dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TECFIDERA (diméthyle fumarate) pendant 96 semaines chez des

enfants âgés de 10 à < 18 ans atteints de SEP-RR. Cette étude comportait également une phase d'extension de 240 semaines sous diméthyle fumarate. Après demande auprès du laboratoire, le rapport d'étude clinique concernant la phase d'extension de l'étude CONNECT n'était pas disponible à la date du présent avis.

L'étude CONNECT a été stratifiée selon l'administration d'interféron bêta-1a ou d'acétate de glatiramer au cours des 4 semaines précédant l'inclusion et selon des groupes d'âge (10 à < 13 ans ; 13 à < 15 ans et 15 à < 18 ans).

Pour être inclus, les patients devaient :

- Être âgés de 10 à moins de 18 ans,
- Avoir un poids corporel \geq 30 kg,
- Avoir un diagnostic de SEP-RR selon les critères de l'*International Paediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG),
- Être en ambulatoire avec un score EDSS⁹ compris entre 0 et 5,5 inclus,
- Avoir expérimenté une des 3 conditions suivantes :
 - au moins 1 poussée au cours des 12 derniers mois avec une IRM cérébrale antérieure montrant des lésions compatibles avec une SEP, ou
 - au moins 2 poussées au cours des 24 derniers mois avec une IRM cérébrale antérieure montrant des lésions compatibles avec une SEP, ou
 - preuve de lésions cérébrales renforcées par le gadolinium (Gd) sur une IRM effectuée au cours des 6 dernières semaines.
- Être neurologiquement stable, sans preuve de poussée au cours des 50 derniers jours, ni d'administration d'une corticothérapie au cours des 30 derniers jours.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir l'un des deux traitements suivants :

- Groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) : 120 mg de diméthyle fumarate 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 240 mg de diméthyle fumarate 2 fois par jour jusqu'à la semaine 96, par voie orale.
Une réduction de dose était possible pour les patients intolérants au traitement (bouffées congestives et/ou troubles gastro-intestinaux) à la dose de 120 mg de diméthyle fumarate jusqu'à 4 semaines, puis reprise à la dose de 240 mg de diméthyle fumarate 2 fois par jour. En cas de nouvelle intolérance, les patients arrêtaient l'étude.
- Groupe AVONEX (interféron bêta-1a) : 7,5 μ g d'interféron bêta-1a 1 fois par semaine pendant 7 jours, puis augmentation par pallier de 7,5 μ g d'interféron bêta-1a pendant 3 semaines jusqu'à la dose recommandée de 30 μ g par semaine jusqu'à la semaine 96, par voie intramusculaire (IM).

A noter que le RCP en vigueur de AVONEX (interféron bêta-1a) précise que sa sécurité et son efficacité chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies et qu'aucune recommandation sur la posologie à utiliser dans cette population ne peut

⁹ Le score EDSS est une échelle de qualité de vie 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.

être donnée compte-tenu des données limitées disponibles¹⁰. La posologie de AVONEX (interféron bêta-1a) utilisée pour l'étude CONNECT correspond à la posologie adulte validée par le RCP.

Les traitements symptomatiques de la spasticité, de la dépression ou de la fatigue étaient autorisés ainsi que les traitements de la poussée aiguë ont été autorisés au cours de l'étude. Les traitements chroniques par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs¹¹ ou la corticothérapie systémique étaient interdits.

Le critère de jugement principal évalué a été la proportion de patients sans lésion hyperintense nouvelle ou élargie en T2 à l'IRM cérébrale à la semaine 96 dans la population « *completers* »¹², correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT) ayant terminé l'étude jusqu'à la semaine 96 et ayant des données IRM à la semaine 96.

Le critère de jugement principal a été analysé selon des statistiques descriptives (moyenne, écart-type (ET), médiane et intervalle de confiance). Aucune hypothèse statistique n'a été prédéfinie pour l'analyse principale et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires de l'étude n'a été réalisé.

Une analyse de sensibilité prévue au protocole sur le critère de jugement principal a été réalisée en population ITT, selon un modèle de régression logistique ajusté sur le groupe d'âge et des variables à l'inclusion (volume en T2, sexe, score EDSS, nombre de rechute au cours de l'année précédant l'étude).

Au total, 156 patients ont été randomisés (79 patients dans le groupe TECFIDERA [diméthyle fumarate] et 77 patients dans le groupe AVONEX [interféron bêta-1a]) parmi lesquels 150 patients ont reçu au moins une dose de traitement (78 patients dans le groupe TECFIDERA [diméthyle fumarate] et 72 patients dans le groupe AVONEX [interféron bêta-1a]), correspondant à la population ITT. Au total, 103 patients ont terminé l'étude dont 62/78, (79%) patients dans le groupe TECFIDERA [diméthyle fumarate]) et 41/72 (57%) patients dans le groupe AVONEX [interféron bêta-1a], correspondant à la population d'analyse principale « *completers* ».

Les caractéristiques démographiques des patients de la population ITT à l'inclusion étaient comparables (Tableau 1). L'âge moyen (ET) était de 14,9 (1,6) ans. La majorité des patients de l'étude étaient des filles (67%). Le poids moyen (ET) était de 63,9 (14,6) kg et l'IMC moyen (ET) de 23,5 (4,4) kg/m². Le délai médian (min-max) depuis les premiers symptômes de SEP était de 1,0 an (0-10 ans) et depuis le diagnostic de SEP de 0,0 an (0-7 ans). Le nombre moyen (ET) de poussées a été de 1,6 (0,8) au cours des 12 derniers mois et de 1,9 (1,1) au cours des 2 dernières années. Le score EDSS moyen (ET) à l'inclusion a été de 1,1 (1,0).

Au total, 69 % des patients étaient naïfs de traitement antérieur et 31% (46/150) des patients ont reçu un traitement antérieur de la SEP : interféron bêta 1-a (9%), acétate de glatiramère (4%), interféron bêta 1-b (3%) ou natalizumab (2%).

¹⁰ Selon le RCP de la spécialité AVONEX (interféron bêta 1-a) : « Des données limitées sur l'efficacité/sécurité d'utilisation de 15 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine (n = 8), comparativement à « l'absence de traitement » (n = 8), avec un suivi allant jusqu'à 4 ans sont disponibles. Les résultats dans la population pédiatrique sont comparables à ceux obtenus chez les adultes, bien que le score EDSS ait augmenté au cours des 4 ans de suivi dans le groupe traité, montrant ainsi une progression de la maladie. Aucune comparaison directe avec la dose actuellement recommandée chez l'adulte n'est disponible ».

¹¹ Interféron bêta ou alfa, acétate de glatiramère, natalizumab, cyclophosphamide, méthotrexate, azathioprine, 4-aminopyridine, etc.

¹² La population *completers* correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT), ayant terminé l'étude jusqu'à la semaine 96 et ayant des données IRM à la semaine 96.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients (population ITT) - étude CONNECT

	Groupe AVONEX (N = 72)	Groupe TECFIDERA (N = 78)
Age, ans		
Moyenne (ET)	15,0 (1,64)	14,9 (1,61)
Délai depuis les premiers symptômes de la SEP, ans		
Médiane	1,0	1,0
Min-max	0 ; 6	0 ; 10
Délai depuis le diagnostic de SEP, ans		
Médiane	0,0	1,0
Min-max	0 ; 4	0 ; 7
Nombre de poussées au cours des 12 derniers mois, n		
Moyenne (ET)	1,5 (0,69)	1,6 (0,96)
Score EDSS à l'inclusion, n (%)		
≤ 2,0	65 (90)	69 (88)
Moyenne (ET)	1,1 (1,0)	1,2 (1,1)
Volume des lésions T1, mL		
Moyenne (ET)	1,5 (3,1)	1,3 (1,9)
Volume des lésions en T2, mL		
Moyenne (ET)	8,0 (10,1)	8,7 (9,8)
Nombre de lésions en T2		
Moyenne (ET)	37,2 (32,0)	45,6 (36,3)
Nombre de lésions rehaussées au Gd		
Moyenne (ET)	3,6 (7,6)	2,4 (3,4)
Traitement antérieur de la SEP, n (%)		
Nombre de patients ayant pris un traitement antérieur	23 (32)	23 (29)
Interféron bêta 1-a	4 (6)	10 (13)
Acétate de glatiramère	3 (4)	3 (4)
Interféron bêta 1-b	2 (3)	3 (4)
Natalizumab	0	3 (4)

Résultats

A la semaine 96, la proportion de patients n'ayant pas de lésion hyperintense ou élargie en T2 à l'IRM a été :

- dans la population « *completers* » (analyse principale) : de 16,1% (10/62 patients) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et 4,9% (2/41 patients) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a).
- dans la population ITT (analyse de sensibilité) : de 12,8% (10/78 patients) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et 2,8% (2/72 patients) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a).

A titre informatif, le pourcentage de poussée clinique a été de 34,0% dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et de 48,0 % dans le groupe AVONEX (interféron bêta-1a) à la fin de la période d'étude en ouvert de 96 semaines.

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CONNECT uniquement dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques : EDSS et SDMT¹³, et non spécifiques : PedsQL, qualité de vie et fatigue¹⁴. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère. Les résultats ne sont par conséquent pas détaillés dans le présent avis.

8.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission chez l'adulte (avis du 7 mai 2014¹⁵)

« Au cours des études DEFINE et CONFIRM, un total de 1 529 patients a été traité par le diméthyle fumarate pendant un maximum de 24 mois correspondant à une exposition de 2 371 patients-année. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le diméthyle fumarate dans les études cliniques ont été les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales). ».

8.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication chez l'adolescent âgé de 13 ans et plus : étude CONNECT

L'analyse de la tolérance a été réalisée à partir de la population ITT, soit 150 patients dont 78 patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et 72 patients dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a).

Au total, 104 patients ont complété l'étude, dont 42 (58%) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) et 62 (79%) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate). Le délai médian (min-max) d'exposition au traitement a été de 95 semaines (70-96 semaines).

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) a été de 96% (69/72) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) et de 95% (74/78) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) par rapport au groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont été : douleurs abdominales (41% versus 7%), bouffées congestives (38% versus 1%), rhinopharyngite (23% versus 13%) et vomissements (23% versus 8%) (Tableau 2).

¹³ Le test *Symbol Digit Modalities Test* (SMDT) est un module du questionnaire spécifique *Multiple Sclerosis Clinical Outcome Assessment* (MSCOA) évaluant les fonctions cognitives et cérébrales. Un score élevé indique de meilleures fonctions cognitives et cérébrales.

¹⁴ Le questionnaire PedsQL (qualité de vie) est un auto-questionnaire non spécifique évaluant la qualité de vie globale dans 4 domaines à partir de 23 questions (physique, émotionnel, social et fonctionnement scolaire). Un score élevé indique une meilleure qualité de vie.

Le questionnaire PedsQL (fatigue) est un module spécifique du questionnaire PedsQL (qualité de vie) évaluant 3 dimensions de la fatigue (fatigue générale, fatigue au repos et fatigue cognitive) à partir de 18 questions. Un score élevé indique moins de problèmes liés à la fatigue.

Pour les 2 questionnaires, chaque question est scorée de 0 (jamais) à 4 (presque toujours).

¹⁵ Avis de la Commission de la Transparence de TECFIDERA (diméthyle fumarate) du 07/05/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf (consulté en ligne le 26/08/2022).

Tableau 2. EI rapportés par *System Organ Class* (SOC) et par car d'intérêt (population ITT) - étude CONNECT

	Groupe AVONEX (N = 72)	Groupe TECFIDERA (N = 78)
Affections du système nerveux, n (%)	50 (69)	48 (62)
Poussée de SEP	33 (46)	27 (35)
Mal de tête	26 (36)	22 (28)
Affections gastro-intestinales, n (%)	22 (31)	58 (74)
Douleurs abdominales	5 (7)	32 (41)
Vomissements	6 (8)	18 (23)
Diarrhée	4 (6)	15 (19)
Nausées	6 (8)	13 (17)
Troubles généraux et anomalies du site d'administration, n (%)	56 (78)	21 (27)
Syndromes pseudo-grippal	37 (51)	2 (3)
Fièvre	17 (24)	8 (10)
Affections vasculaires, n (%)	6 (8)	36 (46)
Bouffées congestives	1 (1)	30 (38)
Bouffées de chaleur	1 (1)	30 (38)
Affections du rein et des voies urinaires, n (%)	7 (10)	4 (5)
Protéinurie	4 (6)	2 (3)
Affections hématologiques et du système lymphatique, n (%)		
Lymphopénie	0	2 (3)

Au total, 39 EI graves (EIG) ont été rapportés au cours de l'étude, dont 18 (23%) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et 21 (29%) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a). L'EIG le plus fréquemment rapporté (> 1% des patients) a été la poussée de SEP (17% versus 25%, respectivement), dont un événement a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate).

Les EI d'intérêt particulier suivants ont été rapportés :

- Bouffées congestives : un total de 38% (30/78) des patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) contre 1% (1/72) des patients dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont rapporté une bouffée congestive,
- Troubles gastro-intestinaux : un total de 74% (58/78) des patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) contre 31% (22/72) des patients dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont rapporté des troubles gastro-intestinaux, dont le plus fréquent a été : douleurs abdominales (41% versus 7%),
- Infections : un total de 53% (41/78) des patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) contre 42% (30/72) des patients dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont rapporté une infection, dont le plus fréquent a été : rhinopharyngite (23% versus 13%),
- Troubles cardiovasculaires : un total de 3% (2/78) des patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) contre aucun patient dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont rapporté des troubles cardiaques, dont le plus fréquent a été : palpitations (3% versus 0%),
- Troubles rénaux et urinaires : un total de 5% (4/78) des patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) contre 10% (7/72) des patients dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont rapporté des troubles rénaux et urinaires, dont le plus fréquent a été : protéinurie (3% versus 6%),

- Lymphopénie et leucopénie : un total de 3% (2/78) des patients dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) contre aucun patient dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a) ont rapporté une lymphopénie. Un des 2 cas a été considéré comme un EIG lié au traitement par l'investigateur. Le traitement a été interrompu et l'événement a été considéré comme résolu. Aucun patient n'a rapporté de leucopénie.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TECFIDERA (diméthyle fumarate) (version 14.0 du 28 avril 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). - Diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes. - Lésion hépatique d'origine médicamenteuse.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Infections graves et opportunistes (autres que la LEMP). - Malignités. - Effets sur l'issue de la grossesse. - Interaction avec des médicaments néphrotoxiques entraînant une toxicité rénale.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité et sécurité à long terme. - Profil de sécurité chez les patients de plus de 55 ans. - Profil de sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère. - Profil de sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. - Profil de sécurité chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active sévère. - Risque accru d'infection chez les patients prenant de façon concomitante des traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs.

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance du PSUR du diméthyle fumarate couvrant la période du 27 mars 2019 au 26 mars 2021.

Les risques importants suivants ont été identifiés comme :

- Identifiés : LEMP et baisse du nombre de leucocytes et lymphocytes,
- Potentiels : infections opportunistes sévères (excluant les LEMP), malignité, troubles rénaux tubulaires (incluant protéinurie et cétonurie), troubles hépatiques progressifs.

Les signaux suivants ont été :

- Confirmés : LEMP dans un contexte de lymphopénie, herpès, rhinorrhée et alopécie,
- Réfutés : arthrite/arthralgie, syndrome de Fanconi, carcinome canalaire mammaire invasif, tendinites/rupture du tendon et infections opportunistes graves.

8.3.5 Données issues du RCP

D'après le paragraphe « 4.8. Effets indésirables » :

« Synthèse du profil de sécurité

[...]

Population pédiatrique

Dans une étude en ouvert randomisée, contrôlée versus comparateur actif d'une durée de 96 semaines menée chez des enfants et des adolescents atteints de SEP-RR âgés de 10 à moins de 18 ans (dose

de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 240 mg deux fois par jour pendant le reste de la période de traitement, population d'analyse de la sécurité, n = 78), **le profil de sécurité chez ces patients était comparable à celui précédemment observé chez les patients adultes.**

Le plan expérimental de l'étude clinique pédiatrique était différent de celui des études cliniques contrôlées versus placebo menées chez des adultes. Par conséquent, une contribution du plan expérimental de l'étude aux différences numériques des effets indésirables entre les populations pédiatrique et adulte ne peut être exclue.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés plus fréquemment (fréquence ≥ 10 %) dans la population pédiatrique que dans la population adulte :

- **Des céphalées** ont été rapportées chez 28 % des patients traités par TECFIDERA versus 36 % des patients traités par l'interféron bêta-1a.
- **Des affections gastro-intestinales** ont été rapportées chez 74 % des patients traités par TECFIDERA versus 31 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Parmi celles-ci, les plus fréquemment rapportées avec TECFIDERA étaient des douleurs abdominales et des vomissements.
- **Des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** ont été rapportées chez 32 % des patients traités par TECFIDERA versus 11 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Parmi celles-ci, les plus fréquemment rapportées avec TECFIDERA étaient des douleurs oropharyngées et une toux.
- **Des dysménorrhées** ont été rapportées chez 17 % des patientes traitées par TECFIDERA versus 7 % des patientes traitées par l'interféron bêta-1a. Dans une petite étude en ouvert non contrôlée d'une durée de 24 semaines menée chez des enfants et des adolescents atteints de SEP-RR âgés de 13 à 17 ans (dose de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 240 mg deux fois par jour pendant le reste de la période de traitement ; population d'analyse de la sécurité, n = 22), suivie d'une étude d'extension de 96 semaines (dose de 240 mg deux fois par jour ; population d'analyse de la sécurité, n = 20), le profil de sécurité était comparable à celui observé chez les patients adultes.

Les données chez les enfants âgés de 10 à 12 ans sont limitées. La sécurité et l'efficacité de TECFIDERA chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies.

[...] ».

9. Résumé et discussion

La demande d'extension pédiatrique de la spécialité TECFIDERA (diméthyle fumarate) chez les enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR repose sur une étude de phase III (étude CONNECT) multicentrique, descriptive, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus AVONEX (interféron bêta-1a), dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TECFIDERA (diméthyle fumarate) pendant 96 semaines chez des enfants âgés de 10 à < 18 ans atteints de SEP-RR.

Au total, 156 patients ont été randomisés pour recevoir du diméthyle fumarate (TECFIDERA) à la dose de 240 mg (2 fois par jour) par voie orale ou de l'interféron bêta 1-a (AVONEX) à la dose de 30 µg par semaine par voie IM, pendant 96 semaines. **A noter que le RCP en vigueur de AVONEX (interféron bêta-1a) précise que sa sécurité et son efficacité chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies et qu'aucune recommandation sur la posologie à utiliser dans cette population ne peut être donnée compte-tenu des données limitées disponibles sur un faible**

effectif de patients pour cette population. La posologie de AVONEX (interféron bêta-1a) utilisée pour l'étude CONNECT correspond à la posologie adulte validée par le RCP.

Le critère de jugement principal évalué a été la proportion de patients sans lésion hyperintense nouvelle ou élargie en T2 à l'IRM cérébrale à la semaine 96 dans la population « *completers* », correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (population ITT) ayant terminé l'étude jusqu'à la 96^{ème} semaine et ayant des données IRM à la 96^{ème} semaine. Le critère de jugement principal a été analysé selon des statistiques descriptives (moyenne, ET, médiane et intervalle de confiance). **Aucune hypothèse statistique n'a été prédéfinie pour l'analyse principale et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires de l'étude n'a été réalisé.**

A l'inclusion, l'âge moyen (ET) était de 14,9 (1,6) ans et 90% des patients étaient âgés de 13 ans et plus. Le nombre moyen (ET) de poussées a été de 1,6 (0,8) au cours des 12 derniers mois et de 1,9 (1,1) au cours des 2 dernières années. Le score EDSS moyen (ET) à l'inclusion a été de 1,1 (1,0). Un total de 69 % des patients étaient naïfs de traitement antérieur et 31% (46/150) des patients ont reçu un traitement antérieur de la SEP : interféron bêta 1-a (9%), acétate de glatiramère (4%), interféron bêta 1-b (3%) ou natalizumab (2%).

A la 96^{ème} semaine de traitement, le pourcentage de patients sans lésion hyperintense ou élargie en T2 à l'IRM a été :

- Dans la population « *completers* » : de 16,1% (10/62 patients) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et 4,9% (2/41 patients) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a),
- Dans la population ITT : de 12,8% (10/78 patients) dans le groupe TECFIDERA (diméthyle fumarate) et 2,8% (2/72 patients) dans le groupe AVONEX (interféron bêta 1-a).

La qualité de vie a été également évaluée de façon exploratoire au cours de cette étude.

Le profil de tolérance de TECFIDERA (diméthyle fumarate) dans la population adolescente (≥ 13 ans) a été globalement similaire à celui observé dans la population adulte avec cependant plusieurs EI ayant été rapportés plus fréquemment : céphalées, affections gastro-intestinales (douleurs abdominales et vomissements), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (douleurs oropharyngées et toux), et dysménorrhées.

Compte-tenu du schéma de l'étude (étude descriptive sans hypothèse statistique planifiée au protocole), elle ne permet pas de comparer le diméthyle fumarate par rapport à l'interféron bêta 1-a chez les adolescents âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

Par ailleurs, il existe des incertitudes sur les aspects suivants :

- le choix du comparateur de l'étude AVONEX (interféron bêta 1-a en une injection sous-cutanée par semaine) est considéré comme acceptable car recommandé par le PNDS en première ligne et utilisé dans la pratique clinique, ce même si son RCP précise que sa sécurité et son efficacité chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies et qu'aucune recommandation sur la posologie à utiliser dans cette population ne peut être donnée compte-tenu des données limitées disponibles, ce choix est d'autant plus acceptable que la majorité des patients de l'étude (69 %) étaient naïfs de traitement antérieur,
- l'AMM a été restreinte aux patients âgés de plus de 13 ans, représentant 90% (n=135/150) des patients de l'étude là où celle-ci incluait les patients âgés de plus de 10 ans,
- l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci ayant été également évaluée de façon exploratoire au cours de l'étude concernée,
- le recul sur la tolérance dans la population pédiatrique concernée limité (jusqu'à 96 semaines), avec en particulier les risques de lymphopénies et les incertitudes sur la croissance et la fertilité chez les enfants, en particulier prépubères.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées chez l'adolescent, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité des adolescents âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR n'est pas démontré.

Aucun impact supplémentaire sur la qualité de vie ou l'organisation des soins de TECFIDERA (diméthyle fumarate) n'a été démontré dans un contexte où celles-ci peuvent être notamment potentiellement impactées par la mise à disposition d'une nouvelle voie d'administration orale par rapport aux formes uniquement injectables existantes.

En conséquence, TECFIDERA (diméthyle fumarate) n'apporte pas de réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

10. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la SEP de l'enfant est multimodale et repose sur des mesures pharmacologiques accompagnées de mesures non médicamenteuses (rééducation fonctionnelle, orthophoniste, orthoptiste, psychologue, etc., mais aussi sociale et scolaire). Elle présente des objectifs à court et à long terme : à court terme, l'objectif est de prévenir et de prendre en charge les poussées, diminuer leur fréquence et préserver l'insertion et le développement psychosocial et affectif de l'enfant. A long terme, l'objectif est de limiter le handicap, maintenir le suivi (observance et tolérance) et de limiter les effets secondaires cumulatif des médicaments.

La mise en place précoce d'un traitement de fond est recommandée dès la validation du diagnostic de SEP chez l'enfant. Plusieurs options thérapeutiques sont proposées en première intention¹⁶ et disposent d'une AMM pédiatrique : les interférons bêta 1-a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta 1-b (EXTAVIA et BETAFERON) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Parmi ces spécialités, seule REBIF (interféron bêta 1-a) dispose d'une AMM chez les enfants âgés de 2 ans et plus, les autres uniquement chez les patients de plus de 12 ans.

La Commission a évalué en 2019¹⁷ l'extension d'indication des spécialités GILENYA (fingolimod) en traitement de fond des formes très actives de SEP-RR des patients âgés de 10 ans et plus. Elle a considéré que GILENYA (fingolimod) constituait un traitement de 1ère ou 2ème intention des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus définis par l'AMM et étant les 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.

La Commission a également souligné qu'une surveillance des patients était nécessaire, conformément au RCP et PGR, en raison du profil de tolérance de GILENYA (fingolimod), notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque, de convulsions et de cancer de la peau.

La spécialité TYSABRI (natalizumab) ne dispose pas d'AMM pédiatrique mais est néanmoins citée par le PNDS 2019 comme option thérapeutique en situation de 2^{ème} ligne après échec des immunomodulateurs en cas de maladie sévère et d'évolution rapide. Il convient de contacter un centre de référence

¹⁶ PNDS. Sclérose en plaques de l'enfant. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf (consulté en ligne le 25/08/2022).

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence de GILENYA (fingolimod) du 20/02/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17542_GILENYA_PIC_EI_Avis2_CT17345&17542.pdf (consulté en ligne le 26/08/2022).

des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle pour l'utilisation de cette spécialité au sein de la population pédiatrique⁶.

Place de TECFIDERA (diméthyle fumarate) dans la stratégie thérapeutique de traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR

TECFIDERA (diméthyle fumarate) est une alternative aux autres traitements de fond de première intention indiqués dans la SEP-RR chez les adolescents âgés de 13 ans et plus.

Comme pour chez l'adulte, la numération des lymphocytes avant mise sous traitement ainsi que la surveillance du risque de développement de lymphopénie tout au long du traitement est nécessaire. Des incertitudes sur les éventuels effets secondaires sur la croissance et la fertilité chez les enfants, en particulier pré-pubères, persistent.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

11. Conclusions de la Commission

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

11.1 Service Médical Rendu

- La sclérose en plaques est une affection neurologique chronique évolutive, grave et invalidante. Elle correspond à une inflammation et une démyélinisation sélective et chronique 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.
- La spécialité TECFIDERA (diméthyle fumarate) est un médicament à visée préventive des poussées.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les adolescents âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'une alternative aux autres traitements de fond de première intention indiqués dans la SEP-RR chez les adolescents âgés de 13 ans et plus.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives utilisées chez l'adolescent et de leurs limites en termes d'administration (voie injectable uniquement),
- de l'absence de réponse partielle apportée au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité par rapport à AVONEX (interféron bêta 1-a), compte-tenu du caractère descriptif de l'étude CONNECT,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins celles-ci pouvant être notamment potentiellement impactées par la mise à disposition

d'une nouvelle voie d'administration orale par rapport aux formes uniquement injectables existantes

TECFIDERA (diméthyle fumarate) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECFIDERA (diméthyle fumarate) est important dans l'extension d'indication pédiatrique du traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

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'extension d'indication pédiatrique du traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

Taux de remboursement proposé : 65 %

11.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude versus interféron bêta-1a (AVONEX) sur le taux de patients sans lésion hyperintense nouvelle ou élargie en T2 à l'IRM cérébrale chez des adolescents majoritairement âgés de 13 à 18 ans (90 % des patients inclus) atteints de SEP-RR dont l'interprétation est uniquement descriptive dans la mesure où aucune hypothèse statistique n'a été formulée, ni calcul du nombre de sujet nécessaire réalisé,
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,

et prenant en compte :

- les données d'efficacité évaluées lors de la primo-inscription chez l'adulte,
- le profil de tolérance dans la population adolescente globalement similaire à celui de la population adulte et ce malgré le recul limité (étude jusqu'à 96 semaines), avec en particulier le risque de développement de lymphopénie et des incertitudes sur la croissance et la fertilité chez les enfants, en particulier prépubères,
- le besoin à disposer de formulations galéniques adaptées à la population adolescente dans un contexte où les alternatives disponibles sont administrées par voie injectable,

la Commission considère que TECFIDERA (diméthyle fumarate) **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge** du traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

11.3 Population cible

La population cible de l'extension d'indication de TECFIDERA (diméthyle fumarate) correspond aux enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

Le nombre de patients atteints de SEP peut être estimé à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2019¹⁸ : la prévalence de la SEP en France est de 153/100 000¹⁸ en 2019 pour le

¹⁸ Assurance Maladie. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2019. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald-2019> (consulté en ligne le 28/08/2022).

régime général. Après extrapolation à la population française au 1er janvier 2021 (soit 67 407 241 millions d'habitants¹⁹), le nombre de patients actuellement prises en charge pour une SEP peut être estimé à environ 103 133.

D'après les données du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de 2019, on estime que 3 à 10%²⁰ des patients ayant une SEP ont moins de 18 ans et que 0,2 à 0,4% ont moins de 10 ans²⁰, soit entre 3 094 et 10 313 patients de moins de 18 ans.

Or, la forme récurrente représente environ 95% des SEP pédiatrique²⁰, soit entre 2 939 à 9797 patients.

Ainsi, la population cible de TECFIDERA (diméthyle fumarate) peut être estimée entre 2 939 et 9 797 patients dans le traitement des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de SEP-RR.

12. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demande particulière inhérente à la prise en charge

Médicament d'exception.

La Commission rappelle que la prescription de TECFIDERA (diméthylfumarate) est réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.

¹⁹ INSEE. Estimation de la population au 1er janvier 2021. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198#consulter> (consulté en ligne le 26/08/2022).

²⁰ PNDS. Sclérose en plaques de l'enfant. 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf (consulté en ligne le 26/08/2022).

13. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 27 juillet 2022. Date d'examen et d'adoption : 23 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 14 gélule(s) (CIP : 34009 274 978 8 9) TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC PVC-Aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 274 979 4 0)
Demandeur	BIOGEN FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30/01/2014 Date des rectificatifs et teneur : 13/05/2022 (extension d'indication pédiatrique faisant l'objet du présent avis)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie Médicament d'exception
Code ATC	L04AX07

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire