

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mars 2017

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

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

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	L04AA27 (immunosuppresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
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 adultes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• 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, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/03/2011 Rectificatif le 25/01/2017 : ajout du risque de LEMP (cf. tableau face/face en annexe).
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 ^{ère} administration doit être effectuée en milieu hospitalier.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA27 fingolimod

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/12/2011 (JO du 09/12/2011).

Dans son avis d'inscription du 20/07/2011, la Commission a considéré que le SMR de GILENYA était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 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, cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- une étude de phase III, randomisée, double aveugle, comparative versus placebo majoritairement réalisée au Etats-Unis (101 centres/117)¹ et sa phase d'extension ;
- les phases d'extension de l'étude FREEDOMS I² comparative versus placebo et de l'étude TRANSFORMS³ comparative versus interféron β 1a dont les résultats issus des analyses principales ont déjà été examinés par la Commission (cf. avis d'inscription du 20/07/2011) ;
- cinq analyses post-hoc réalisées à partir des données issues des études pivots évaluant l'efficacité du fingolimod dans différents sous-groupes^{4 5 6 7 8} ;
- une méta-analyse dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité du fingolimod, du diméthyl-fumarate et du tériflunomide sur le pourcentage de patients sans activité de la maladie (NEDA)⁹ ;
- et une méta-analyse de la Cochrane Collaboration dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'efficacité et la tolérance des traitements de la sclérose en plaques¹⁰.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- PSUR couvrant la période du 17/08/2010 au 28/02/2016 ;
- trois publications correspondant à des analyses groupées des études FREEDOMS I, TRANSFORMS et D2201 ayant pour objectif d'évaluer la tolérance oculaire¹¹, la survenue

¹ Calabresi P et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-56

² Kappos L et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582-91.

³ Khatri B et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520-9

⁴ Kremenchutzky M et al. Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 341-49

⁵ Khatri B et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 355-63

⁶ Radue EW et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012; 69: 1259-69.

⁷ Derfuss T et al. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1687-91

⁸ Barkhof F et al. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 1704-13

⁹ Nixon R et al. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther* 2014; 31: 1134-54

¹⁰ Tramacere I et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015

¹¹ Zarbin M et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2013; 120: 1432-9

de lymphopénies et infections¹² et la survenue d'infection par le virus de la varicelle et du zona¹³ lors d'un traitement par fingolimod.

- trois études non publiées :
 - o l'étude LONGTERMS, non comparative, dont l'objectif était de collecter des données de tolérance chez les patients ayant reçu du fingolimod dans les essais cliniques ;
 - o l'étude FIRST, non comparative dont l'objectif était de collecter des données de tolérance après 4 mois de traitement par fingolimod ;
 - o et l'étude PASSAGE réalisée à la demande de l'EMA (étude PASS) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du fingolimod en conditions réelles d'utilisation.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » (ajout du risque de LEMP), cf. tableau face/face en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Etude post-inscription

Dans son avis d'inscription du 20 juillet 2011, la Commission a demandé la mise en place d'une étude observationnelle permettant le suivi des patients atteints d'une SEP et traités par GILENYA. En réponse à sa demande le laboratoire a mis en place l'étude post-inscription VIRGILE débutée en 2014.

Les résultats issus d'une première analyse intermédiaire décrivant les données de 546 patients ont été inclus dans l'avis du 25 mai 2016. Dans ce dossier de réinscription le laboratoire a déposé les résultats d'une deuxième analyse intermédiaire décrivant les données de 1 073 patients (826 traités par GILENYA et 247 traités par TYSABRI). Le suivi supplémentaire ne permet toujours pas l'analyse du critère principal de jugement (taux annualisé de poussées à 24 mois) et ainsi que de la plus part des critères secondaires de jugement. Par conséquent, ces résultats ne seront pas détaillés dans cet avis. Une analyse complète des données de l'étude VIRGILE sera effectuée lorsque les résultats définitifs seront disponibles (fin de l'étude prévue pour 2018).

4.3.2 Autres données observationnelles

Le laboratoire a fourni plusieurs études observationnelles détaillées dans le tableau ci-dessous :

¹² Francis G et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 471-80

¹³ Arvin AM et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015; 72: 31-9

Type d'étude	Objectif et méthodes	Source des données et effectifs	Principaux résultats
Etude observationnelle rétrospective comparative versus natalizumab ¹⁴	Comparer l'efficacité du natalizumab versus fingolimod chez des patients en échec des traitements de 1 ^{ère} lignes (interféron β ou acétate de glatiramère) Patients appareillés sur leur score de propension	Base de données MSbase. La majorité des inclusions dans cette base est réalisée en Italie, en Australie et en Turquie. La représentativité de cette base n'est pas assurée. Groupe natalizumab : n=407 Groupe fingolimod n=171	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients sans poussées : natalizumab > fingolimod : HR=1,5 IC95% = [1,1 ; 2,2] p=0,02 • Taux annualisé de poussées : natalizumab > fingolimod : 0,2 versus 0,4 HR=0,6 IC95% = [0,4 ; 0,8] p=0,002 • Pas de différence sur le pourcentage de patients sans progression du handicap à 6 mois et sur les scores EDSS à 6 mois.
Etude observationnelle rétrospective comparative versus natalizumab ¹⁵	Comparer l'efficacité du natalizumab et du fingolimod chez des patients atteints d'une SEP-RR débutant un de ces deux traitements entre 2011 et 2013. Les patients ayant déjà reçu un traitement de 2 ^{ème} ligne ont été exclus de l'analyse. La comparaison des deux groupes a été réalisée via deux méthodes : modèle de régression logistique et ajustement sur le score de propension.	Cohorte OFSEP ¹⁶ utilisant le logiciel EDMUS pour la collecte des données. La représentativité de cette cohorte est acceptable. Groupe natalizumab : n=326 Groupe fingolimod : n=303	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients avec au moins une poussées à 2 ans : natalizumab > fingolimod <ul style="list-style-type: none"> ◦ régression logistique : OR=1,5 IC95% = [1,0 ; 2,1] p=0,42 ◦ ajustement sur le score de propension : 41,7% vs 30,9% p=0,006 • Pas de différence entre les deux groupes sur la progression du handicap à 2 ans.
Etude observationnelle rétrospective comparative versus natalizumab ¹⁷	Comparer l'efficacité du natalizumab et du fingolimod chez des patients atteints d'une SEP-RR débutant un de ces deux traitements entre 2009 et 2011 après l'échec d'une 1 ^{ère} ligne. La comparaison des deux groupes a été réalisée via deux méthodes : modèle de régression linéaire et stratification sur le score de propension.	Cohorte allemande de collecte de données en médecine de ville (NeuroTransConcept network). La représentativité de cette cohorte n'est pas assurée. Groupe natalizumab : n=237 Groupe fingolimod : n=190	Aucune différence entre les deux groupes sur le pourcentage de patients sans poussées ou la progression du handicap quel que soit l'analyse considérée.
Etude observationnelle prospective et non comparative ¹⁸	Collecter des données chez des patients débutant un traitement par fingolimod après un traitement par natalizumab.	Cohorte française ENIGM (enquête nationale sur l'introduction du fingolimod en relais au natalizumab). Cette cohorte a recueilli des données issues de 36 centres français spécialisés dans la SEP. La représentativité de cette cohorte n'est pas assurée. 333 patients ont été inclus dans cette analyse	<ul style="list-style-type: none"> • La raison principale d'arrêt du natalizumab était le risque de LEMP (39%). • 27% des patients ont eu une poussée pendant la période de « wash-out » • Une période de wash-out inférieure à 3 mois a été associée à un risque moindre de poussée : OR=0,23 IC95% = [0,10 ; 0,65]. • 20% des patients ont eu au moins une poussée pendant les 6 premiers mois de traitement par fingolimod

¹⁴ Kalincik T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2015; 77: 425-35

¹⁵ Barbin L et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. Neurology 2016; 86: 771-8

¹⁶ Observatoire Français de la Sclérose en Plaques

¹⁷ Braune S et al. Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort. J Neurol 2013; 260: 2981-85.

¹⁸ Cohen M et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. JAMA Neurol 2014; 71: 436-41

Par ailleurs, le laboratoire a également déposé 5 études non détaillées dans cet avis :

- deux études observationnelles comparatives versus les traitements injectables de 1^{ère} ligne (interférons ou acétate de glatiramère^{19 20} (manque de pertinence du groupe comparateur) ;
- trois enquêtes de satisfaction, dont deux publiées^{21 22}, (faiblesse méthodologique et caractère peu informatif de ces résultats).

4.3.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), GILENYA a fait l'objet de 9 665 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la sclérose en plaques et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/07/2011, la place de GILENYA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20/07/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive des poussées et de la progression du handicap.

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention.

¹⁹ He A et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. JAMA Neurol 2015; 72: 405-13

²⁰ Braune S et al. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. J Neurol 2016; 263: 327-33

²¹ Fox E et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2014; 3: 607-19

²² Hanson KA et al. A cross-sectional survey of patient satisfaction and subjective experiences of treatment with fingolimod. Patient Prefer Adherence 2013; 7: 309-18

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : GILENYA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la sclérose en plaques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GILENYA reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

► **Conditionnements/**

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. 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.

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau

Modifications d'AMM intervenues		
	Décision de la Commission européenne du 19/11/2015 (PSUR EU 7)	Décision de la Commission européenne du 25/01/2017 (Variation II-37)
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	[...]	[...] Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec fingolimod (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Il faut également considérer qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La réalisation d'une IRM supplémentaire peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté. [...]
Effets indésirables	<p>Liste tabulée des effets indésirables</p> <p>Infections et infestations</p> <p>[...] Fréquence indéterminée** : Infections à cryptocoques</p> <p>[...]</p> <p>* Non rapportés dans les études FREEDOMS, FREEDOMS II et TRANSFORMS. La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée d'approximativement 10 000 patients au fingolimod dans l'ensemble des études cliniques.</p> <p>** Des infections à cryptocoques, incluant des cas isolés de méningites à cryptocoques, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).[...]</p>	<p>Liste tabulée des effets indésirables</p> <p>Infections et infestations</p> <p>[...] Fréquence indéterminée** : Leucoencéphalopathie multifocale Progressive (LEMP) Infections à cryptocoques</p> <p>[...]</p> <p>* Non rapportés dans les études FREEDOMS, FREEDOMS II et TRANSFORMS. La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée d'approximativement 10 000 patients au fingolimod dans l'ensemble des études cliniques.</p> <p>** LEMP et infections à cryptocoques (incluant des cas isolés de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4). [...]</p>