



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

diméthyl fumarate
TECFIDERA 120 mg et 240 mg, gélules

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités TECFIDERA, gélules gastro-résistantes, (diméthyl fumarate) à la suite de nouvelles données de pharmacovigilance.

Le 16 novembre 2020¹, en accord avec l'EMA et l'ANSM, une lettre d'information a été transmise aux professionnels de santé rapportant des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) dans le cadre d'une lymphopénie légère (nombre de lymphocytes $\geq 0,8 \times 10^9/L$ et en dessous de la limite inférieure de la normale) chez des patients traités par TECFIDERA (diméthyl fumarate) ; auparavant, les cas de LEMP sous TECFIDERA (diméthyl fumarate) n'avaient été confirmés que dans le cadre d'une lymphopénie modérée à sévère.

Ces lettres aux professionnels de santé ont ainsi été diffusées par l'ANSM actualisant les recommandations de réduction des risques de LEMP dans le cadre d'une lymphopénie légère à la lumière des cas rapportés¹.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (rectificatif en date du 24 novembre 2020) :

- ▶ « 4.3. Contre-indications » : Ajout de la contre-indication de LEMP suspectée ou confirmée.
- ▶ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde et de recommandations sur le risque majoré de LEMP en cas de lymphopénie sévère, des facteurs de risque de LEMP (durée du traitement par TECFIDERA (diméthyl fumarate), diminution du taux de lymphocytes T CD4+ et CD8+, traitement préalable par immunosuppresseurs et immunomodulateurs)
- ▶ « 4.8. Effets indésirables » : ajout de nouvelles données sur les lymphopénies et les infections y compris les LEMP.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 7 mai 2014).

¹ [Information de sécurité - Tecfidera et risque de leucoencéphalo - ANSM \(sante.fr\) : https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tecfidera-et-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-actualisation-des-recommandations](https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/tecfidera-et-risque-de-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-actualisation-des-recommandations)
[accédé le 21/04/2021]

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 mai 2021
Présentations concernées	<u>TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 14 gélule(s) (CIP : 34009 274 978 8 9) <u>TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC 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 janvier 2014 Date du rectificatif : 24 novembre 2020
Code ATC	L04AX07

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE TECFIDERA (DIMETHYL FUMARATE) SUITE A LA MODIFICATION DE L'AMM

RCP à la date du 09/01/2020	RCP actuellement en vigueur
<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>	<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Analyses de sang/biologiques</u></p> <p>Des modifications des résultats des analyses biologiques rénales ont été observées chez des patients ayant été traités par le diméthyl fumarate dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Les conséquences cliniques de ces modifications ne sont pas connues. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine, urée et analyse d'urines) avant d'instaurer le traitement puis à 3 mois, 6 mois de traitement, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.</p> <p>Le traitement par le diméthyl fumarate peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale LSN) et de bilirubine totale ($\geq 2 \times$ LSN). Le délai d'apparition peut être immédiat, de plusieurs semaines ou plus long. Une résolution des effets indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple alanine aminotransférase ALAT, aspartate aminotransférase ASAT) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.</p> <p>Les patients traités par Tecfidera peuvent développer une lymphopénie sévère et prolongée (voir rubrique 4.8). Le diméthyl fumarate n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes pré-existant ; la prudence s'impose donc lors du traitement de ces patients. Avant d'instaurer un traitement par Tecfidera, une numération formule sanguine (NFS) complète incluant une numération des lymphocytes, doit être effectué. Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Analyses de sang/biologiques</u></p> <p>Des modifications des résultats des analyses biologiques rénales ont été observées chez des patients ayant été traités par le diméthyl fumarate dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Les conséquences cliniques de ces modifications ne sont pas connues. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale (par exemple créatinine, urée et analyse d'urines) avant d'instaurer le traitement puis à 3 mois, 6 mois de traitement, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.</p> <p>Le traitement par le diméthyl fumarate peut provoquer une atteinte hépatique médicamenteuse, incluant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale LSN) et de bilirubine totale ($\geq 2 \times$ LSN). Le délai d'apparition peut être immédiat, de plusieurs semaines ou plus long. Une résolution des effets indésirables a été observée après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases sériques (par exemple alanine aminotransférase ALAT, aspartate aminotransférase ASAT) et de bilirubine totale avant l'instauration du traitement et pendant le traitement si le tableau clinique le justifie.</p> <p>Les patients traités par Tecfidera peuvent développer une lymphopénie (voir rubrique 4.8). Avant d'instaurer un traitement par Tecfidera, une numération formule sanguine (NFS) complète incluant une numération des lymphocytes, doit être effectuée.</p> <p>Si le taux des lymphocytes est inférieur à la limite de la normale, il est nécessaire de rechercher de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement par Tecfidera. Le diméthyl fumarate n'a pas été étudié chez des patients présentant un faible taux de lymphocytes pré-existant ; la prudence s'impose donc</p>

de façon approfondie les causes possibles avant l'instauration du traitement par Tecfidera.

Après le début du traitement, une NFS complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée tous les 3 mois.

~~L'interruption du traitement par Tecfidera doit être envisagée chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$ persistant pendant plus de 6 mois.~~

~~Le rapport bénéfice/risque du traitement devra être reconsidéré après discussion avec le patient en tenant compte des autres options thérapeutiques disponibles. D'autres critères peuvent être pris en compte tels que des critères cliniques, biologiques et d'imagerie. Si le traitement est poursuivi malgré un nombre de lymphocytes persistant $< 0,5 \times 10^9/L$, il est recommandé de renforcer la vigilance par rapport au risque de LEMP notamment (voir également la sous-rubrique portant sur la LEMP).~~

Si le traitement est arrêté, le nombre de lymphocytes doit être surveillé jusqu'à normalisation. Lors du retour à la normale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, la décision concernant la reprise ou non du traitement par Tecfidera après l'arrêt devra alors reposer sur le jugement clinique.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients ayant un nombre de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $< 0,8 \times 10^9/L$ pendant plus de six mois.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

~~Des cas de LEMP sont survenus avec le diméthyl fumarate et d'autres produits contenant des fumarates dans le cadre de lymphopénies prolongées, modérées à sévères. 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 causée par le virus JC. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut considérer que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des~~

lors du traitement de ces patients. Tecfidera ne doit pas être instauré chez les patients présentant une lymphopénie sévère (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$).

Après le début du traitement, une NFS complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée tous les 3 mois.

Une vigilance accrue en raison d'un risque majoré de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est recommandée chez les patients présentant une lymphopénie comme suit :

- Le traitement par Tecfidera doit être interrompu chez les patients présentant une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/L$) persistant pendant plus de 6 mois.
- Chez les patients présentant des réductions modérées et durables du nombre de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $< 0,8 \times 10^9/L$ pendant plus de 6 mois, le rapport bénéfice/risque du traitement par Tecfidera doit être réévalué.
- Chez les patients dont le nombre de lymphocytes est inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN) telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local, une surveillance régulière du nombre absolu de lymphocytes est recommandée. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter davantage le risque individuel de LEMP doivent être pris en compte (voir la sous-rubrique sur la LEMP ci-dessous).

Le nombre de lymphocytes doit être surveillé jusqu'à normalisation. Lors du retour à la normale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, la décision concernant la reprise ou non du traitement par Tecfidera après l'arrêt devra alors reposer sur le jugement clinique.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par Tecfidera (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.

Des cas de LEMP sont survenus avec le diméthyl fumarate et d'autres produits contenant des fumarates dans le cadre de lymphopénies (nombre de lymphocytes inférieur à la LIN). La lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter

anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par le diméthyl fumarate. Il faut également noter qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.

Au premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP, le traitement par Tecfidera doit être interrompu et les examens appropriés **permettant le diagnostic de LEMP** doivent être réalisés. Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers tels qu'une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité. La progression de ces symptômes évolue sur une durée allant de quelques jours à quelques semaines.

le risque de LEMP avec Tecfidera ; cependant, le risque ne peut être exclu chez les patients présentant une lymphopénie légère.

D'autres facteurs pouvant contribuer à augmenter le risque de LEMP dans le cadre d'une lymphopénie sont :

- durée du traitement par Tecfidera. Des cas de LEMP sont apparus après environ 1 à 5 ans de traitement, bien que le lien exact avec la durée du traitement ne soit pas connu.
- une diminution importante du nombre de lymphocytes T CD4+ et surtout CD8+, qui sont importants pour la défense immunologique (voir rubrique 4.8), et
- Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur préalable (voir ci-dessous).

Les médecins doivent évaluer leurs patients afin de déterminer si les symptômes indiquent un dysfonctionnement neurologique et, si c'est le cas, si ces symptômes sont typiques de la SEP ou s'ils peuvent évoquer une LEMP.

Au premier signe ou symptôme évocateur d'une LEMP, le traitement par Tecfidera doit être interrompu et les examens appropriés, **y compris la détection de l'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien (LCR) par la méthode quantitative d'amplification en chaîne par polymérase (PCR)**, doivent être réalisés. Les symptômes de la LEMP peuvent être similaires à ceux d'une poussée de SEP. Les symptômes caractéristiques de la LEMP sont divers tels qu'une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles visuels et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation entraînant une confusion et des modifications de la personnalité. La progression de ces symptômes évolue sur une durée allant de quelques jours à quelques semaines. Les médecins doivent être particulièrement attentifs aux symptômes évocateurs de la LEMP que le patient peut ne pas remarquer. Il faut également conseiller aux patients d'informer leur partenaire ou leurs soignants de leur traitement, car ils peuvent remarquer des symptômes dont le patient n'est pas conscient.

La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection causée par le virus JC. Il faut considérer que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV dans le sérum n'a pas été étudiée chez les patients traités par le diméthyl fumarate. Il faut également noter qu'un test de

<p><u>Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs</u></p> <p>Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecfidera en relais à d'autres traitements de fond de la maladie. La contribution d'un traitement immunosuppresseur antérieur sur le développement de la LEMP chez les patients traités par le diméthyl fumarate n'est pas connue.</p> <p>En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Tecfidera, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie.</p> <p>Une NFS complète est recommandée avant d'instaurer Tecfidera et régulièrement durant le traitement (voir Analyses de sang/biologiques ci-dessus).</p> <p>Tecfidera peut généralement être instauré immédiatement après l'arrêt d'un interféron ou de l'acétate de glatiramère.</p>	<p>détection des anticorps anti-JCV négatif (en présence de taux normaux de lymphocytes) n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV.</p> <p>Si un patient développe une LEMP, Tecfidera doit être arrêté définitivement.</p> <p><u>Traitement antérieur par immunosuppresseurs ou immunomodulateurs</u></p> <p>Il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de Tecfidera en relais à d'autres traitements de fond de la maladie. La contribution d'un traitement immunosuppresseur antérieur sur le développement de la LEMP chez les patients traités par le diméthyl fumarate est possible.</p> <p>Des cas de LEMP sont survenus chez des patients ayant auparavant été traités par le natalizumab, pour lequel la LEMP est un risque établi. Les médecins doivent savoir que les cas de LEMP qui surviennent après l'arrêt récent du natalizumab peuvent ne pas présenter de lymphopénie.</p> <p>En outre, la majorité des cas de LEMP confirmés avec Tecfidera sont survenus chez des patients ayant reçu un traitement immunomodulateur antérieur.</p> <p>En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par Tecfidera, la demi-vie et le mode d'action de l'autre traitement doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et de minimiser le risque de réactivation de la maladie.</p> <p>Une NFS complète est recommandée avant d'instaurer Tecfidera et régulièrement durant le traitement (voir Analyses de sang/biologiques ci-dessus).</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Lymphopénie</i></p> <p>Dans les études contrôlées contre placebo, la majorité des patients (> 98 %) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes < 0,5</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Lymphopénie</i></p> <p>Dans les études contrôlées contre placebo, la majorité des patients (> 98 %) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par Tecfidera, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes < 0,5 × 10⁹/L a été observé chez < 1 % des patients sous</p>

$\times 10^9/l$ a été observé chez < 1 % des patients sous placebo et chez 6 % de ceux traités par Tecfidera. Un nombre de lymphocytes < $0,2 \times 10^9/l$ a été observé chez 1 patient traité par Tecfidera contre aucun patient sous placebo.

~~Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 9 % des patients ont eu un taux de lymphocytes $\geq 0,5 \times 10^9/l$ et $< 0,8 \times 10^9/l$ pendant au moins six mois ; 2 % des patients ont présenté un taux de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/l$ pendant au moins six mois et dans ce groupe, les taux de lymphocytes sont restés $< 0,5 \times 10^9/l$ avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.~~

~~La LEMP est survenue dans le contexte de lymphopénies prolongées, modérées à sévères (voir rubrique 4.4).~~

Infections

Des infections zostériennes (zona) ont été rapportées lors de l'utilisation de Tecfidera. Dans une étude d'extension à long terme en cours, environ 5 % des 1 736 patients atteints de SEP traités par Tecfidera ont présenté un ou plusieurs événements de type zona, en majorité d'intensité légère à modérée. La plupart des patients, notamment ceux ayant présenté une infection zostérienne grave, avaient un nombre de lymphocytes supérieur à la limite inférieure de la normale. Une lymphopénie de grade 2 et 3 prévalait chez les sujets présentant une lymphocytopenie concomitante. Depuis la commercialisation, la plupart des cas d'infection zostérienne (zona) étaient sans gravité et ont disparu après traitement. Les données disponibles concernant le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les patients atteints d'infection herpétique zona depuis la commercialisation sont limitées. Toutefois, la plupart des patients chez qui le NAL a été rapporté ont présenté une lymphopénie de grade 2 ($< 0,8 \times 10^9/L$ à $0,5 \times 10^9/L$) ou de grade 3 ($< 0,5 \times 10^9/L$ à $0,2 \times 10^9/L$) (voir rubrique 4.4).

placebo et chez 6 % de ceux traités par Tecfidera. Un nombre de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$ a été observé chez 1 patient traité par Tecfidera contre aucun patient sous placebo.

Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 41 % des patients traités par Tecfidera présentaient une lymphopénie (définie dans ces études comme $< 0,91 \times 10^9/L$). Une lymphopénie légère (taux $\geq 0,8 \times 10^9/L$ et $< 0,91 \times 10^9/L$) a été observée chez 28 % des patients ; une lymphopénie modérée (taux $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et $< 0,8 \times 10^9/L$) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 10 % des patients ; une lymphopénie sévère (taux $< 0,5 \times 10^9/L$) persistant pendant au moins six mois a été observée chez 2 % des patients. Dans le groupe présentant une lymphopénie sévère, les taux de lymphocytes sont restés $< 0,5 \times 10^9/L$ avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.

De plus, dans une étude prospective non contrôlée, réalisée après commercialisation, à la semaine 48 du traitement par Tecfidera (n=185), le nombre de lymphocytes T CD4+ avait modérément (taux $\geq 0,2 \times 10^9/L$ à $< 0,4 \times 10^9/L$) ou sévèrement ($< 0,2 \times 10^9/L$) diminué chez respectivement, 37 % ou 6 % des patients, tandis que les lymphocytes T CD8+ étaient plus fréquemment réduits chez 59 % des patients à des taux $< 0,2 \times 10^9/L$ et 25 % des patients à des taux $< 0,1 \times 10^9/L$.

Infections, y compris LEMP et infections opportunistes

Des cas d'infections par le virus de John Cunningham (JCV) provoquant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec Tecfidera (voir rubrique 4.4). La LEMP peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Dans l'un des essais cliniques, un patient prenant Tecfidera a développé une LEMP dans le cadre d'une lymphopénie sévère et prolongée (nombre de lymphocytes principalement $< 0,5 \times 10^9/L$ pendant 3,5 ans), avec une issue fatale. Dans le cadre de la post-commercialisation, la LEMP est également survenue en présence d'une lymphopénie modérée et légère ($> 0,5 \times 10^9/L$ à $< LIN$, telle que définie par l'intervalle de référence du laboratoire local).

Dans plusieurs cas de LEMP avec détermination des sous-types de lymphocytes T au moment du diagnostic de la LEMP, on a constaté que le nombre de lymphocytes T CD8+ était réduit à $< 0,1 \times 10^9/L$, alors que les réductions du nombre de lymphocytes T CD4+ étaient variables (allant de $< 0,05$ à $0,5 \times 10^9/L$) et étaient davantage corrélées avec la sévérité globale de la lymphopénie ($< 0,5 \times 10^9/L$ à $< LIN$). En conséquence, le rapport CD4+/CD8+ a augmenté chez ces patients.

Une lymphopénie modérée à sévère prolongée semble augmenter le risque de LEMP avec Tecfidera ; cependant, la LEMP est également survenue chez des patients présentant une lymphopénie légère. En outre, la majorité des cas de LEMP dans le cadre de la post-commercialisation sont survenus chez des patients > 50 ans.

Des infections zostériennes (zona) ont été rapportées lors de l'utilisation de Tecfidera. Dans une étude d'extension à long terme en cours, environ 5 % des 1 736 patients atteints de SEP traités par Tecfidera ont présenté un ou plusieurs événements de type zona, en majorité d'intensité légère à modérée. La plupart des patients, notamment ceux ayant présenté une infection zostérienne grave, avaient un nombre de lymphocytes supérieur à la limite inférieure de la normale. Chez une majorité de sujets dont le nombre de lymphocytes concomitant était inférieur à la LIN, la lymphopénie a été jugée modérée ou sévère. Depuis la commercialisation, la plupart des cas d'infection zostérienne (zona) étaient sans gravité et ont disparu après traitement. Les données disponibles concernant le nombre absolu de lymphocytes (NAL) chez les patients atteints d'infection herpétique zona depuis la commercialisation sont limitées. Toutefois, la plupart des patients chez qui le NAL a été rapporté ont présenté une lymphopénie modérée ($< 0,8 \times 10^9/L$ à $0,5 \times 10^9/L$) ou sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$ à $0,2 \times 10^9/L$) (voir rubrique 4.4).

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 mai 2014**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 2 avril 2014
a fait l'objet d'une audition le 7 mai 2014*

TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante

B/14 (CIP : 34009 274 978 8 9)

TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante

B/56 (CIP : 34009 274 979 4 0)

BIOGEN IDEC FRANCE

DCI	Dimethyl fumarate
Code ATC	N07XX09 (autres médicaments du système nerveux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« TECFIDERA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. »

SMR	Important.
ASMR	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	30/01/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de NEUROLOGIE

Classification ATC	N	Système nerveux
	N07	Autres médicaments du système nerveux
	N07XX	Autres médicaments du système nerveux
	N07XX09	dimethyl fumarate

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités de TECFIDERA (dimethyl fumarate), nouveau médicament administré par voie orale, indiqué en traitement de fond chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TECFIDERA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. »

04 POSOLOGIE

« La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour.

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 recommandée de 240 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

TECFIDERA doit être pris au moment des repas. Chez les patients présentant des réactions secondaires gastro-intestinales ou des bouffées congestives, la prise de TECFIDERA au moment des repas peut améliorer la tolérance. »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. C'est une pathologie neurologique évolutive et invalidante qui représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France¹.

Son évolution générale et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles².

Au sein des formes évolutives de SEP, on distingue :

- Les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires, qui se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivée une progression du handicap entre les poussées ;
- Les formes dites secondairement progressives (SEP-SP), secondaires aux formes rémittentes et caractérisées par une progression continue du handicap à laquelle se surajoutent ou non des poussées ;
- Les formes dites primaires progressives (SEP-PP), caractérisées par une progression dès le début de la maladie sans phase de rémission à laquelle se surajoutent ou non des poussées.

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta (interférons bêta-1a et 1b) et l'acétate de glatiramère.

L'objectif de ces traitements est de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. A l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces produits modifient la progression du handicap à long terme³.

Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication d'AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR⁴.

¹ C. Confavreux et S. Vukusic. «L'évolution naturelle de la sclérose en plaques» Rev. Prat 2006 ; 56 :1313-20,

² Moreau T. Vie quotidienne et sclérose en plaques. Rev Neurol (Paris) 2001 ;157(8-9) :1157-62

³ HAS. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques. Juillet 2010. www.has-sante.fr

⁴ Les formes très actives de SEP-RR correspondent aux groupes de malades suivants :

- les malades ayant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta complet et bien conduit habituellement d'une durée d'au moins un an. Les malades doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un malade dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à avoir des poussées sévères,
- les malades ayant une forme sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de TECFIDERA sont les médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

Les traitements de première intention sont les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ils sont administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire à des rythmes variés (1 à 7 fois par semaine). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication restreinte aux formes très actives de SEP-RR⁴.

Une autre spécialité par voie orale, le tériflunomide (AUBAGIO) a obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-RR mais n'est pas encore commercialisée en France.

Tableau 1. Listes des spécialités indiquées dans le traitement de la SEP.

Spécialité (DCI) LABORATOIRE	Admin.	Indications*	Date de l'avis CT	SMR [§]	ASMR [§]	Prise en charge
AVONEX (IFN bêta-1a) BIOGEN IDEC	IM 1/semaine	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
REBIF (IFN bêta-1a) MERCK SERONO	SC 3/semaine	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR SEP-SP avec poussées 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
		<ul style="list-style-type: none"> Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP 	20/06/2012	Important	ASMR V dans la prise en charge thérapeutique	Oui
BETAFERON (IFN bêta-1b) BAYER SANTE	SC 1 jour/2	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR SEP-SP avec poussées Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
EXTAVIA (IFN bêta-1b) NOVARTIS PHARMA	SC 1 jour/2	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR SEP-SP avec poussées Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP 	21/07/2010	Important	ASMR V par rapport à BETAFERON	Oui
COPAXONE acétate de glatiramère) TEVA PHARMA	SC 1/jour	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR 	02/06/2010	Important	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique	Oui
		<ul style="list-style-type: none"> Patients avec un seul événement démyélinisant à haut risque de SEP 	06/04/2011	Important	ASMR V dans la prise en charge thérapeutique	Oui
AUBAGIO (tériflunomide) GENZYME	Orale	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR 	05/03/2014	Important	ASMR V dans la prise en charge thérapeutique	En cours
TYSABRI (natalizumab) BIOGEN IDEC	Perfusion IV 1/mois	<ul style="list-style-type: none"> Patients présentant une forme très active de SEP-RR malgré un traitement par interféron bêta SEP-RR sévère d'évolution rapide 	29/02/2012	Important dans les formes agressives de SEP-RR	ASMR III dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant une forme agressive de SEP-RR [§]	Oui
GILENYA (fingolimod) NOVARTIS	Orale	<ul style="list-style-type: none"> SEP-RR 	20/07/2011	Important	ASMR IV dans la prise en charge thérapeutique	Oui

* se reporter aux RCP des spécialités pour le libellé détaillé des indications.

§ se reporter aux avis de transparence pour le libellé complet des SMR et ASMR.

§ définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une 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.

► Conclusion

Les comparateurs de TECFIDERA sont les médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire repose sur les études suivantes :

- Deux études de phase III, DEFINE et CONFIRM randomisées en double aveugle, de supériorité versus placebo ayant évalué l'efficacité du dimethyl fumarate pendant deux ans chez des patients atteints de SEP-RR ; L'étude CONFIRM comportait un bras contrôle actif traité par acétate de glatiramère ;
- L'analyse groupée des résultats des études DEFINE et CONFIRM ;
- L'étude ENDORSE dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme du dimethyl fumarate chez les patients ayant participé aux études DEFINE et CONFIRM (cette étude est en cours) ;
- Une méta-analyse en réseau dans laquelle l'efficacité et la tolérance du dimethyl fumarate a été comparée à celle des autres traitements de la SEP-RR ;
- Une étude de phase II de recherche de dose ayant évalué l'efficacité du dimethyl fumarate (120 mg x 1/jour, 120 mg x 3/jour, 240 mg x 3/jour) versus placebo sur les paramètres IRM chez des patients atteints de SEP récurrente pendant 24 semaines. Les résultats de cette étude de phase II ne seront pas détaillés ici.

7.1.1 Etude DEFINE

7.1.1.1 Méthodologie

L'étude DEFINE est une étude multicentrique randomisée en double aveugle de supériorité versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de dimethyl fumarate aux doses 240 mg x 2 et 3/jour chez des patients atteints de SEP-RR.

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité de dimethyl fumarate sur la diminution de la proportion de patients avec poussées au cours des deux ans de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir entre 18 et 55 ans ;
- Un diagnostic confirmé de SEP-RR définie selon les critères de McDonald avec un score EDSS $\leq 5^5$;
- Avoir présenté au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion ou avoir des lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium dans les six semaines précédant l'inclusion ;
- Ne pas avoir été traité par les corticoïdes dans les quatre semaines avant la randomisation, ni par l'acétate de glatiramère ou un interféron dans les trois mois précédant l'inclusion.

Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio 1 :1 :1) :

- Dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour ;
- Dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour ;
- Placebo.

Le traitement était débuté par l'administration d'une dose de 120 mg x 2 ou 3/jour pendant une semaine puis passait à la dose de 240 mg x 2 ou 3/jour à partir de J8.

⁵ L'échelle EDSS (Expanded disability status scale) permet d'évaluer la sévérité du handicap. L'examen neurologique est divisé en 8 domaines fonctionnels (DF). Un score de sévérité croissant de 0 à 6 ou 7 est attribué à chaque DF (4 majeurs : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral ; quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres). Le score global EDSS va de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès). Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque DF et le nombre de SF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide). Un score de 5,5 correspond à « une déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée ».

La durée du traitement était de 96 semaines.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients avec poussées (analyse de Kaplan-Meier).

Les poussées étaient diagnostiquées par le neurologue examinateur, traitées par le neurologue traitant et confirmées par un comité indépendant d'évaluation neurologique.

Les principaux critères secondaires étaient :

- Le taux annualisé de poussées ;
- La progression du handicap définie par une augmentation de l'EDSS d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion et maintenue pendant 12 semaines pour un score EDSS ≥ 1 à l'inclusion ou au moins 1,5 point pour un score EDSS = 0 à l'inclusion ;
- La progression du handicap avec maintien de la progression du score EDSS pendant 24 semaines ;
- Les paramètres IRM : nombre de lésions d'hypersignal en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans et le nombre de lésions rehaussant le gadolinium à 2 ans.

7.1.1.2 Résultats

Un total de 1 234 patients a été inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT) et 540 dans la cohorte IRM (patients de la population ITT avec des données IRM dans les centres agréés par l'étude). Au total, les arrêts prématurés de traitement ont été de 31 % dans les groupes dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et 240 mg x 3/jour et de 35 % dans le groupe placebo (cf. tableau 2).

Tableau 2. Motifs d'arrêts des traitements dans l'étude DEFINE.

	Dimethyl fumarate 240mg x 2/jour n = 410	Dimethyl fumarate 240mg x 3/jour n = 416	Placebo n = 408
Arrêt prématuré du traitement, n (%)	126 (31)	127 (31)	143 (35)
Poussée	4 (<1)	10 (2)	31 (8)
Progression de la SEP	7 (2)	7 (2)	14 (3)
Evénement indésirable	61 (15)	56 (13)	22 (5)
Perdu de vue	9 (2)	11 (3)	7 (2)
Retrait de consentement	18 (4)	18 (4)	34 (8)
Décision de l'investigateur	4 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
Non observance	3 (<1)	9 (2)	3 (<1)
Décès	0	1 (<1)	0
Autres	20 (5)	13 (3)	28 (7)
Sortie prématurée d'étude, n (%)	95 (23)	96 (23)	91 (22)

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 39 ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de SEP de 4 ans (minimum : 0 ; maximum : 32).

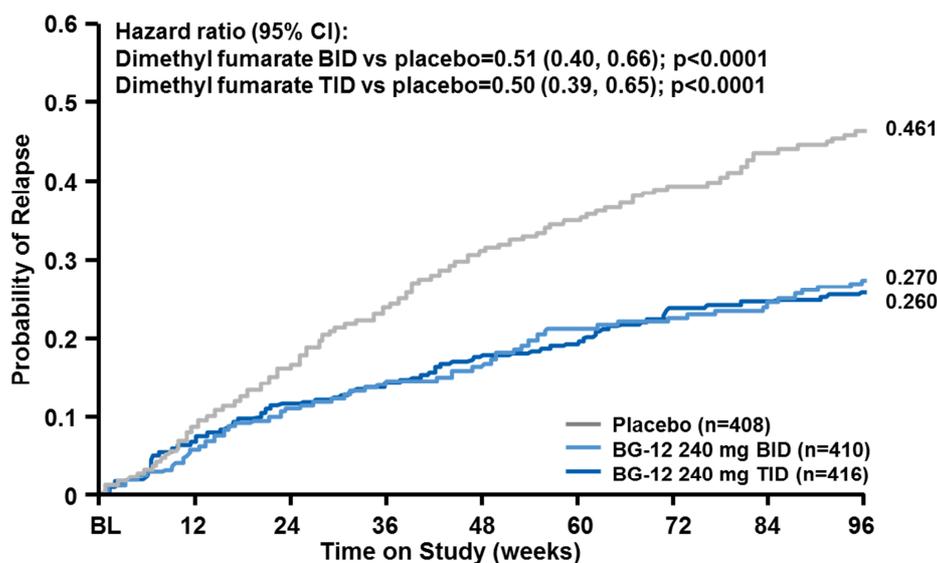
Le score EDSS médian à inclusion était de 2 (minimum : 0 ; maximum : 6,5) ; 204 patients (16,5 %) avaient un score EDSS > 3,5 à l'inclusion.

Au total, 45 % des patients étaient naïfs de traitement antérieur de la SEP.

Critère principal

Le pourcentage estimé de patients avec poussées au cours des 2 ans a été significativement diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au groupe placebo : le pourcentage de patients avec poussées a été de 46 % dans le groupe placebo versus 27 % dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour (Hazard ratio [HR] : 0,51 ; IC 95 % [0,40 à 0,66]) et 26 % dans le groupe dimethyl fumarate x 3/jour (HR : 0,50 ; IC 95 % [0,39 à 0,65], cf. figure 1).

Figure 1 : Risque de présenter une poussée dans l'étude DEFINE (population ITT).



	Number of patients at risk								
	BL	12	24	36	48	60	72	84	96
Placebo	408	356	321	282	243	224	205	190	115
240 mg BID	410	353	324	303	286	267	255	243	154
240 mg TID	416	346	322	301	286	270	251	244	166

Critères secondaires

- Taux annualisé de poussées

Le taux annualisé de poussées à 2 ans a été diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : le taux annualisé de poussées ajusté à 2 ans⁶ a été de 0,36 (IC 95 % [0,30 à 0,44]) dans le groupe placebo versus 0,17 (IC 95 % [0,14 à 0,21] ; p versus placebo < 0,0001) pour le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et 0,19 (IC 95 % [0,15 à 0,23] ; p versus placebo < 0,0001) pour le groupes dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour.

- Progression du handicap

Le risque de progression du handicap à 2 ans avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 semaines a été diminué dans les groupes dimethyl fumarate comparativement au groupe placebo : le pourcentage estimé de patients avec une progression du handicap à 2 ans (Kaplan-Meier) a été de 0,271 dans le groupe placebo versus 0,164 (p < 0,01) et 0,177 (p < 0,05) dans les groupes dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et 240 mg x 3/jour.

La diminution de la progression du handicap avec une progression de l'EDSS confirmée à 24 semaines n'a pas été démontrée.

- Paramètres IRM

Le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans par rapport à l'inclusion était diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : le nombre moyen de lésions en T2 nouvelles ou en expansion était de 16,5 dans le groupe placebo versus 3,2 (p < 0,0001) et 4,9 (p < 0,0001) dans les groupes dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et x 3/jour.

Le risque d'avoir plus de lésions rehaussant le gadolinium à 2 ans était diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : OR versus placebo de 0,10 (IC 95 % [0,05 à 0,22]) pour le dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et 0,27 (IC 95 % [0,15 à 0,46]) pour le dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour.

⁶ Le taux annualisé de poussée a été ajusté sur le score EDSS à l'inclusion, l'âge, la zone géographique et le nombre de poussées dans l'année précédant l'inclusion.

7.1.2 Etude CONFIRM

7.1.2.1 Méthodologie

L'étude CONFIRM est une étude multicentrique randomisée de supériorité versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de dimethyl fumarate aux doses 240 mg x 2/jour et x 3/jour chez des patients atteints de SEP-RR. L'étude CONFIRM comportait un bras de validation actif traité par acétate de glatiramère.

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité de dimethyl fumarate sur la diminution de la fréquence des poussées au cours des 2 ans de l'étude.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Avoir entre 18 et 55 ans ;
- Un diagnostic confirmé de SEP-RR définie selon les critères de McDonald avec un score EDSS $\leq 5^5$;
- Avoir présenté au moins une poussée dans l'année précédant l'inclusion ou ayant des lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium dans les six semaines précédant l'inclusion ;
- Ne pas avoir été traité par l'acétate de glatiramère ; ne pas avoir été traité par les corticoïdes dans les quatre semaines avant randomisation ni par un interféron dans les trois mois précédant l'inclusion.

Les patients ont été randomisés en quatre groupes (ratio 1 :1 :1 :1) :

- Dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour ;
- Dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour ;
- Placebo ;
- Acétate de glatiramère, administration SC de 20 mg/jour.

Les sujets des groupes dimethyl fumarate et placebo débutaient le traitement par l'administration d'une dose de 120 mg x 2 ou 3/jour pendant une semaine puis passaient à la dose de 240 mg x 2 ou 3/jour à partir de J8.

Le dimethyl fumarate et le placebo étaient administrés en aveugle. L'acétate de glatiramère était administré en ouvert.

La durée du traitement a été de 96 semaines.

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées à 2 ans. Les poussées étaient diagnostiquées par le neurologue examinateur, traitées par le neurologue traitant et confirmées par un comité indépendant d'évaluation neurologique.

Les principaux critères secondaires étaient :

- La progression du handicap définie par une augmentation de l'EDSS d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion et maintenue pendant 12 semaines pour un score EDSS ≥ 1 à l'inclusion ou au moins 1,5 point pour un score EDSS = 0 à l'inclusion ;
- La progression du handicap avec maintien de la progression du score EDSS pendant 24 semaines ;
- Les paramètres IRM : nombre de lésions d'hypersignal en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans et le nombre de nouvelles lésions d'hyposignal en T1 à 2 ans.

La comparaison directe entre le dimethyl fumarate et l'acétate de glatiramère a été réalisée dans le cadre d'une analyse *post hoc*.

7.1.2.2 Résultats

Un total de 1 417 patients a été inclus dans l'analyse en ITT et 681 dans la cohorte IRM. Au total, les arrêts prématurés de traitement ont été de 30 % dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour, de 28 % dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour et de 36 % dans le groupe placebo (cf. tableau 3).

Tableau 3. Motifs d'arrêts des traitements dans l'étude CONFIRM.

	Dimethyl fumarate 240mg x 2/jour n = 359	Dimethyl fumarate 240mg x 3/jour n = 345	AG n = 350	Placebo n = 363
Arrêt prématuré du traitement, n (%)	106 (30)	96 (28)	86 (25)	129 (36)
Poussée	3 (<1)	6 (2)	6 (2)	18 (5)
Progression de la SEP	7 (2)	5 (1)	8 (2)	8 (2)
Evènement indésirable	36 (10)	38 (11)	27 (8)	21 (6)
Perdu de vue	8 (2)	4 (1)	8 (2)	7 (2)
Retrait de consentement	9 (3)	15 (4)	10 (3)	14 (4)
Décision de l'investigateur	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Non observance	4 (1)	3 (<1)	3 (<1)	9 (2)
Décès	0	0	1 (<1)	0
Autres	34 (9)	27 (8)	21 (6)	49 (13)
Sortie prématurée d'étude, n (%)	75 (21)	72 (21)	58 (7)	85 (23)

AG : acétate de glatiramère

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 37 ans et le délai médian depuis le diagnostic initial de SEP de 3 ans (minimum : 0 ; maximum : 33).

Le score EDSS médian à inclusion était de 2,5 (Minimum : 0 ; maximum : 5,5) ; 236 patients (16,6 %) avaient un score EDSS > 3,5 à l'inclusion.

Au total, 60 % des patients étaient naïfs de traitement antérieur de la SEP.

Critère principal

La fréquence des poussées a été significativement diminuée dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : le taux annualisé de poussées ajusté⁶ a été de 0,40 (IC 95 % [0,33 à 0,49]) dans le groupe placebo versus 0,22 (IC 95 % [0,18 à 0,28]) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour (p < 0,02) et 0,20 (IC 95 % [0,16 à 0,25]) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour (p < 0,0001, cf. tableau 4).

Tableau 4. Taux annualisé de poussées dans l'étude CONFIRM.

	Placebo n = 363	Dimethyl fumarate 240mg x 2/jour n = 359	Dimethyl fumarate 240mg x 3/jour n = 345	AG n = 350
Nombre de patients avec ≥ 1 poussée, n (%)	140 (38,6)	93 (25,9)	76 (22,0)	104 (29,7)
Nombre total de poussées	212	124	106	163
Nombre total de patients-année	561,4	552,9	529,8	569,6
Taux annualisé de poussées ajusté ⁶				
%	0,401	0,224	0,198	0,286
[IC 95 %]	[0,329 à 0,488]	[0,179 à 0,282]	[0,156 à 0,252]	[0,232 à 0,353]
Rate ratio		0,560	0,495	0,714
[IC 95 %]		[0,423 à 0,740]	[0,369 à 0,662]	[0,548 à 0,931]
Valeur de p		< 0,0001	< 0,0001	0,0128

AG : acétate de glatiramère

Critères secondaires

- Paramètres IRM

Le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans et le nombre de lésions hypointenses en T1 était diminué dans les groupes dimethyl fumarate et le groupe acétate de glatiramère par rapport au placebo.

- Progression du handicap

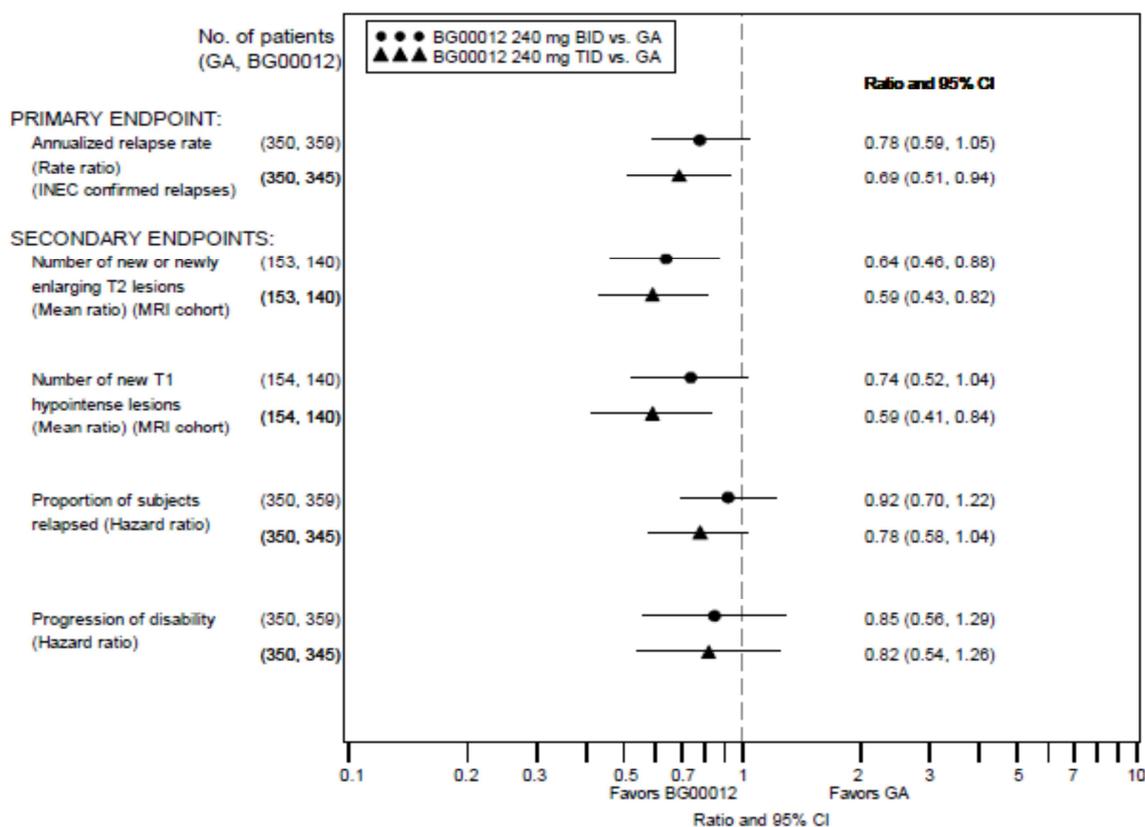
La diminution de la progression du handicap avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 ou 24 semaines n'a pas été démontrée.

Comparaison directe avec l'acétate de glatiramère (analyse *post hoc*)

Les résultats exploratoires de la comparaison entre le dimethyl fumarate et l'acétate de glatiramère ont été les suivants (cf. figure 2) :

- il n'a pas été observé de différence entre le dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et l'acétate de glatiramère sur le taux annualisé de poussées à 2 ans mais une différence en faveur de dimethyl fumarate a été observée avec le dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour ;
- sur la progression du handicap, aucune différence n'a été observée entre le dimethyl fumarate et l'acétate de glatiramère.

Figure 2. Comparaison de l'efficacité de dimethyl fumarate versus l'acétate de glatiramère. Analyse post hoc.⁷



⁷ Rapport public d'évaluation européen. www.ema.europa.eu

7.1.3 Analyse groupée des études DEFINE et CONFIRM

7.1.3.1 Méthodologie

L'analyse groupée des études DEFINE et CONFIRM a été réalisée.

Le critère principal d'évaluation était le taux annualisé de poussées à 2 ans.

Les principaux critères secondaires étaient :

- La progression du handicap définie par une augmentation de l'EDSS d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion et maintenue pendant 12 semaines pour un score EDSS ≥ 1 à l'inclusion ou au moins 1,5 point pour un score EDSS = 0 à l'inclusion ;
- Les paramètres IRM : nombre de lésions d'hypersignal en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans et le nombre de lésions rehaussant le gadolinium à 2 ans.

Des analyses en sous-groupes selon les caractéristiques des patients à l'inclusion (sexe, âge, historique de poussées, critère McDonald, historique de traitement, score EDSS, paramètres IRM) ont été réalisées.

A la demande de l'agence européenne du médicament une analyse *post hoc* chez les patients présentant une forme très active de SEP-RR a été réalisée. Les formes très actives de SEP-RR étaient définies selon les critères suivants :

- un traitement par interféron bêta depuis au moins 12 mois avec :
 - la survenue d'au moins une poussée sous 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 dans l'année par rapport aux deux années précédentes ;
- ou la survenue d'au moins 2 poussées dans l'année précédente associées à au moins une lésion rehaussant le gadolinium à l'IRM cérébrale.

7.1.3.2 Résultats

Critère principal

La fréquence des poussées a été significativement diminuée dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : le taux annualisé ajusté de poussées a été de 0,37 (IC 95 % [0,33 à 0,42]) dans le groupe placebo versus 0,19 (IC 95 % [0,16 à 0,22]) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour ($p < 0,0001$) et 0,20 (IC 95 % [0,16 à 0,25]) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour ($p < 0,0001$).

Critères secondaires

- Progression du handicap

Le risque de progression du handicap à deux ans avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 semaines a été diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : le pourcentage estimé de patients avec une progression du handicap à 2 ans (Kaplan-Meier) était de 0,222 dans le groupe placebo versus 0,146 ($p < 0,01$) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et 0,155 ($p < 0,01$) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour.

De même, le risque de progression du handicap avec une progression de l'EDSS confirmée à 24 semaines a été diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo : le pourcentage estimé de patients avec une progression du handicap à 2 ans était de 0,148 dans le groupe placebo versus 0,105 ($p < 0,05$) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour et 0,104 ($p < 0,05$) dans le groupe dimethyl fumarate 240 mg x 3/jour.

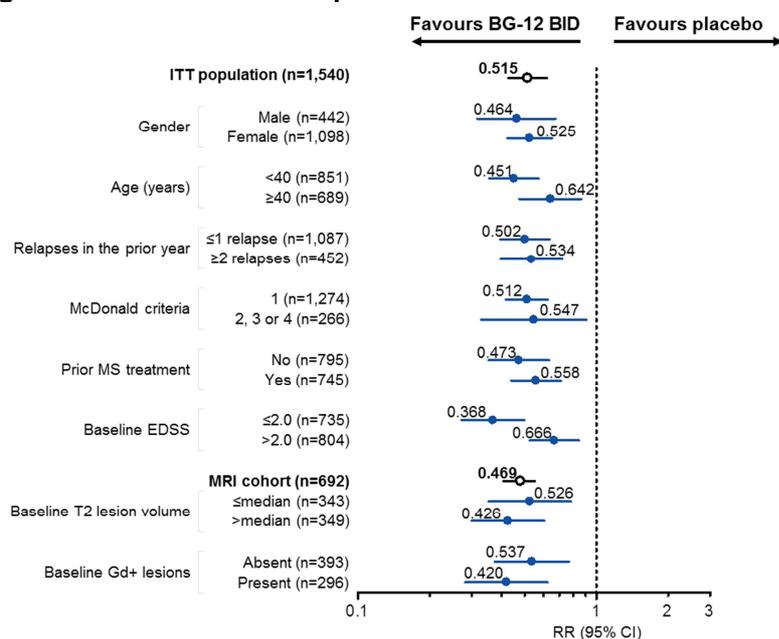
- Paramètres IRM

Le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion à 2 ans par rapport à l'inclusion et le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium était diminué dans les groupes dimethyl fumarate et le groupe acétate de glatiramère par rapport au placebo.

Analyse en sous-groupes

La diminution du taux annualisé de poussées versus placebo a été retrouvée dans les différents sous-groupes définis selon les caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. figure 3).

Figure 3. Taux annualisé de poussées en fonction des caractéristiques des patients à l'inclusion.



BG12 : dimethyl fumarate

Dans l'analyse *post hoc* réalisée dans le sous-groupe des patients présentant une SEP-RR très active, selon les deux définitions de SEP-RR très actives retenues, le taux annualisé de poussées a été diminué dans les groupes dimethyl fumarate par rapport au placebo :

- selon la définition « un traitement par interféron bêta depuis au moins 12 mois avec au moins une poussée sous 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 » (20 % de la population traitée par le dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour ; n = 318), le ratio du taux annualisé de poussées versus placebo 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 » (6 % de la population traitée par le dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour ; n = 93), le ratio du taux annualisé de poussées versus placebo a été de 0,40 (IC 95 % [0,22 à 0,71]).

Dans ce groupe de patients atteints de SEP-RR très actives, la diminution de la progression du handicap avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 ou 24 semaines n'a pas été démontrée (cf. tableau 5).

Tableau 5. Analyse en sous-groupe des patients présentant une SEP très active.

Analyse groupée DEFINE + CONFIRM	Placebo	Dimethyl fumarate 240mg x 2/jour	Ratio (IC95%) Dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour versus placebo
Interféron bêta pendant ≥ 12 mois ET ≥1 poussée sous IFN et ≥ 9 lésions T2 ou 1 Gd+ OU Taux de poussées inchangé ou augmenté (n total = 318)			
Taux annualisé de poussées	0,36	0,20	0,57* (0,39 ; 0,84)
Progression du handicap EDSS (EDSS confirmé à 12 semaines)	0,16	0,18	1,19 [§] (0,66 ; 2,15)
≥2 poussées dans l'année précédente et Gd+ (n total= 93)			
Taux annualisé de poussées	0,58	0,23	0,40* (0,22 ; 0,71)
Progression du handicap EDSS (EDSS confirmé à 12 semaines)	0,33	0,26	1,11 [§] (0,47 ; 2,60)

* Ratio du taux annualisé de poussées ; [§] Hazard ratio

7.1.4 Méta-analyse en réseau

7.1.4.1 Méthodologie

L'objectif de cette méta-analyse en réseau était de comparer de façon indirecte l'efficacité et la tolérance de dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour à celles des autres traitements immunomodulateurs de la SEP-RR.

Une revue systématique a été menée dans MEDLINE, EMBASE et la Cochrane Library jusqu'en novembre 2012. Une recherche manuelle des études dans clinicaltrials.gov, le méta-registre des essais contrôlés, et les comptes-rendus de congrès a été effectuée. Deux examinateurs indépendants ont recueilli et extrait les données.

Les études incluses étaient les études contrôlées randomisées évaluant un traitement immunomodulateur chez des patients atteints de SEP-RR ou dans une population comprenant au moins 80 % de patients avec une SEP-RR.

Les traitements immunomodulateurs inclus dans l'analyse étaient les suivants : interférons bêta-1a et bêta-1b, acétate de glatiramère, tériflunomide, natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate.

Les critères d'évaluation étaient le taux annualisé de poussées, la progression du handicap, le délai de survenue des poussées et la sévérité des poussées, les événements indésirables et les arrêts prématurés d'étude.

Seuls seront présentés ici les résultats sur le taux annualisé de poussées et la progression du handicap.

7.1.4.2 Résultats

Au total, 27 études randomisées ont été incluses dans l'analyse. Il s'agissait majoritairement d'études versus placebo avec 18 études versus placebo et 9 études incluant des comparaisons directes entre deux traitements immunomodulateurs.

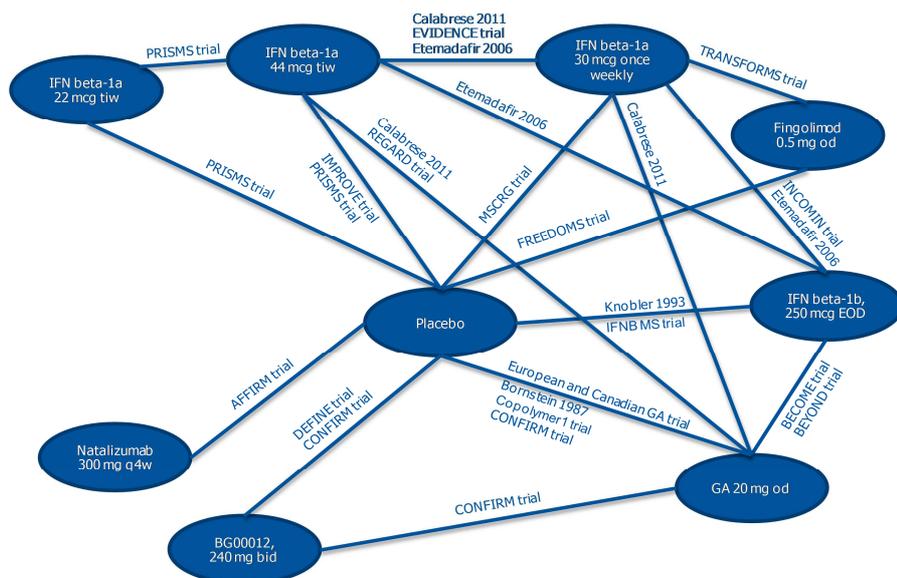
Les deux études ayant évalué le dimethyl fumarate étaient les études DEFINE et CONFIRM. Ainsi, la seule comparaison directe disponible entre le dimethyl fumarate et un traitement actif était celle versus l'acétate de glatiramère issue de l'étude CONFIRM (le réseau de comparaisons pour le taux annualisé de poussées est présenté figure 4).

La durée des études était comprise entre 13 et 260 semaines. Le nombre de patients inclus était compris entre 31 et 2 244.

Dans les 27 études, les patients inclus étaient atteints de SEP-RR, avaient un score EDSS moyen compris entre 1,9 et 3,2 à l'inclusion et avaient eu une poussée l'année précédant l'inclusion ou deux poussées au cours des deux années précédant l'inclusion. Le délai médian depuis le diagnostic de SEP était compris entre 0,9 ans et 10,6 ans.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antérieur de la SEP était au maximum de 56 % dans les 9 études pour lesquelles cette information était disponible. L'inclusion de patients naïfs de traitement était mentionnée dans une seule étude.

Figure 4. Réseau de comparaisons de la MTC pour le taux annualisé de poussées.



Taux annualisé de poussées

Le dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour a été supérieur au placebo, aux interférons bêta-1a et bêta-1b, à l'acétate de glatiramère et au tériflunomide sur le taux annualisé de poussées (cf. figure 5).

Il n'a pas été observé de différence entre le dimethyl fumarate et le fingolimod.

Le natalizumab a été plus efficace que le dimethyl fumarate.

Progression du handicap :

Le dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour a été plus efficace que le placebo sur la progression du handicap à 2 ans avec une progression EDSS confirmée à 12 semaines.

Aucune différence n'a été observée entre le dimethyl fumarate et les autres traitements actifs de la SEP-RR sur la progression du handicap confirmé à 12 semaines (cf. figure 6).

Aucune différence n'a été observée entre le dimethyl fumarate et le placebo sur la progression du handicap confirmée à 24 semaines (risque relatif [RR] : 0,670 ; IC 95 % [0,421 à 1,066]).

Figure 5. Ratio du taux annualisé de poussées du dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour versus les autres traitements de la SEP-RR.

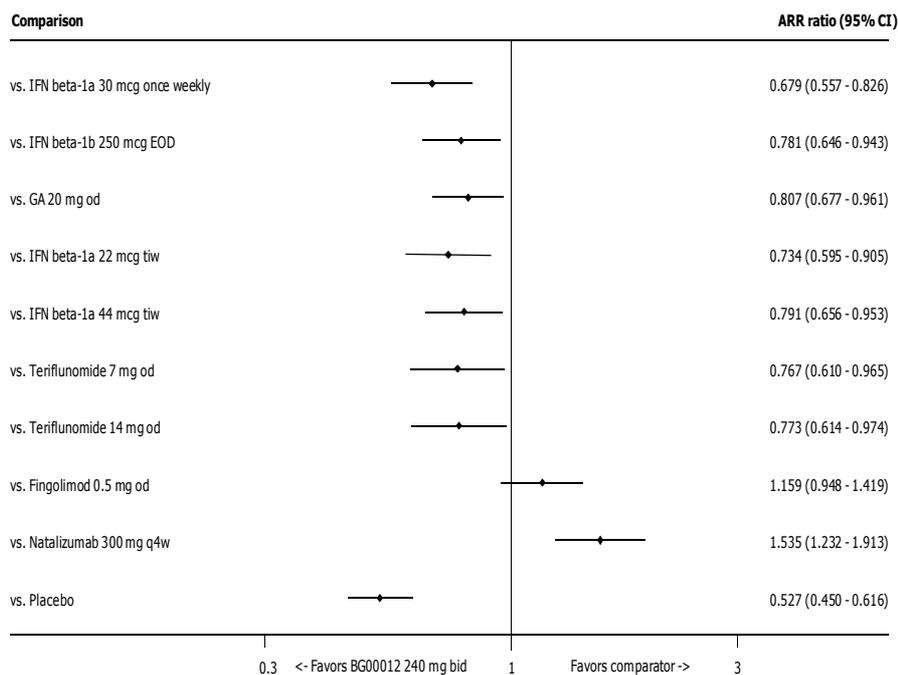
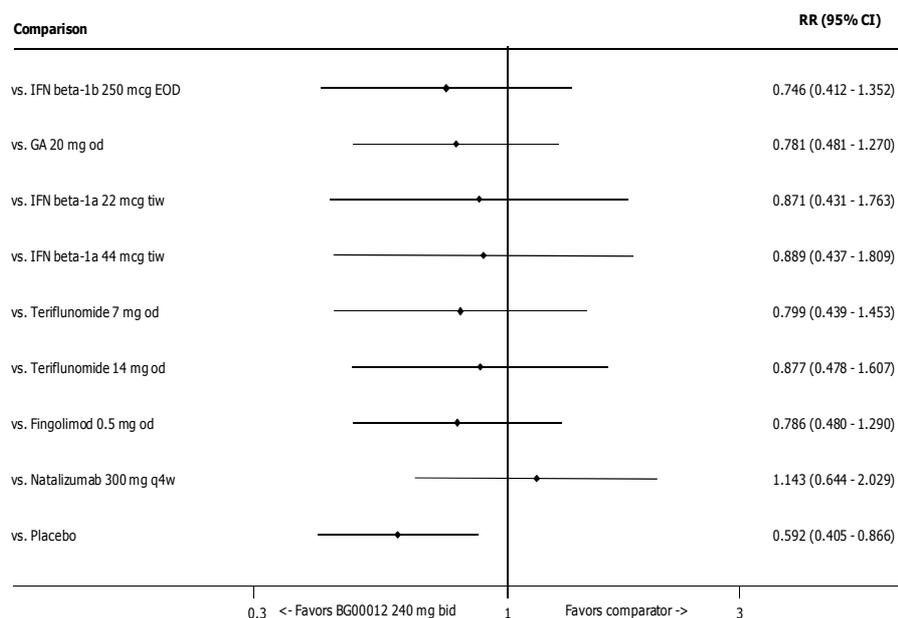


Figure 6. Risque relatif du dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour versus les autres traitements sur la progression du handicap à 2 ans confirmée à 12 semaines.



07.2 Effets indésirables

7.2.1 Données issues des études cliniques DEFINE et CONFIRM

7.2.1.1 Effets indésirables fréquents

Au cours des études DEFINE et CONFIRM, un total de 1 529 patients a été traité par le diméthyl fumarate pendant un maximum de 24 mois correspondant à une exposition de 2 371 patients-année. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes diméthyl fumarate par rapport au placebo ont été les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales, cf. tableau 6).

Tableau 6. Événements indésirables au cours des études DEFINE et CONFIRM.

	Diméthyl fumarate 240mg x 2/jour N=769	Placebo N=771
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphopénie	2%	<1%
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	14%	10%
Nausées	12%	9%
Douleurs abdominales hautes	10%	6%
Douleurs abdominales	9%	4%
Vomissements	8%	5%
Dyspepsie	5%	3%
Affections vasculaires		
Bouffées congestives	34%	4%
Bouffées de chaleur	7%	2%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	8%	4%
Rash	8%	3%
Erythème	5%	1%
Investigations		
Présence d'albumine dans les urines	6%	4%
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	4%	2%

7.2.1.2 Risques particuliers

Bouffées congestives

Dans les études DEFINE et CONFIRM, l'incidence des bouffées congestives (34 % versus 4 %) et des bouffées de chaleur (7 % versus 2 %) a été plus élevée chez les patients traités par le diméthyl fumarate que chez les patients recevant le placebo.

Selon le RCP, les bouffées congestives tendaient à survenir en début de traitement (principalement pendant le premier mois) et pouvaient ensuite se manifester de manière intermittente pendant tout le traitement par diméthyl fumarate.

Dans la majorité des cas, ces bouffées étaient d'une sévérité légère à modérée. Au total, 3 % des patients traités par le diméthyl fumarate ont arrêté le traitement en raison de bouffées congestives. L'incidence des bouffées congestives graves pouvant se caractériser par un érythème généralisé, un rash et/ou un prurit a été observé chez moins de 1 % des patients traités par le diméthyl fumarate.

Effets gastro-intestinaux

L'incidence des effets gastro-intestinaux (diarrhées [14 % versus 10 %], nausées [12 % versus 9 %], douleurs abdominales hautes [10 % versus 6 %], douleurs abdominales [9 % versus 4 %], vomissements [8 % versus 5 %] et dyspepsie [5 % versus 3 %]) était plus élevée chez les patients traités par le diméthyl fumarate que chez les patients sous placebo. Les effets gastro-intestinaux tendaient à survenir en début de traitement (principalement pendant le premier mois) et pouvaient survenir de façon intermittente au cours du traitement. Au total, 4 % des patients traités par le

dimethyl fumarate ont dû arrêter le traitement à cause d'effets gastro-intestinaux. L'incidence des effets gastro-intestinaux graves, notamment des gastro-entérites et des gastrites, a été de moins de 1 %.

Effets indésirables hématologiques

Après le traitement par dimethyl fumarate, le nombre moyen de lymphocytes a diminué au cours de la première année puis a atteint un plateau. En moyenne, le nombre de lymphocytes a diminué d'environ 30 % par rapport à la valeur initiale. Les nombres moyen et médian de lymphocytes sont restés dans les limites de la normale. Un nombre de lymphocytes $< 0,5 \times 10^9/l$ a été observé chez < 1 % des patients sous placebo et chez 6 % de ceux traités par le dimethyl fumarate. Un nombre de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/l$ a été observé chez 1 patient traité par le dimethyl fumarate contre aucun patient sous placebo.

L'incidence des infections (58 % versus 60 %) et des infections graves (2 % versus 2 %) était similaire chez les patients sous placebo et chez ceux traités par le dimethyl fumarate. L'incidence des infections et des infections graves n'était pas accrue chez les patients dont le nombre de lymphocytes était $< 0,8 \times 10^9/l$ ou $0,5 \times 10^9/l$.

Une augmentation transitoire du nombre moyen d'éosinophiles a été observée durant les 2 premiers mois de traitement.

Transaminases hépatiques

Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée respectivement chez 5 et 2 % des patients sous placebo et chez 6 et 2 % des patients traités par dimethyl fumarate. Chez la majorité des patients, ces augmentations étaient < 3 fois la LSN. Cette augmentation était principalement observée durant les 6 premiers mois de traitement. Aucun de ces cas n'a été associé à une augmentation du taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN. Les arrêts de traitement dus à un taux élevé de transaminases hépatiques ont été inférieurs à 1 % et comparables chez les patients traités par dimethyl fumarate et chez ceux sous placebo.

Effets indésirables rénaux

L'incidence des protéinuries a été plus élevée chez les patients traités par dimethyl fumarate (9 %) que chez ceux sous placebo (7 %). L'incidence globale des effets indésirables rénaux et urinaires était similaire chez les patients traités par dimethyl fumarate et chez ceux sous placebo. Il n'a pas été rapporté d'insuffisance rénale grave.

7.2.2 Etude ENDORSE (en cours)

L'étude ENDORSE est une étude d'extension sur 5 ans des études DEFINE et CONFIRM visant à évaluer la tolérance à long terme de dimethyl fumarate. Cette étude est actuellement en cours (fin de l'étude prévue en juin 2016).

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire du 30 mars 2012, 1 736 patients étaient inclus dans l'analyse ITT :

- 1 002 patients traités par dimethyl fumarate au cours des études DEFINE et CONFIRM pour lesquels le traitement a été poursuivi à la même posologie ;
- 734 patients ayant reçu le placebo ou de l'acétate de glatiramère et randomisés pour recevoir du dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour ou x 3/jour.

Au total, le suivi a concerné 1 960 patients-année, près de 63 % des patients ayant été suivis au moins un an et 15 % au moins 2 ans.

Aucun événement indésirable nouveau n'a été identifié à la date de l'analyse intermédiaire.

7.2.3 Expérience post-commercialisation du FUMADERM

Le laboratoire BIOGEN IDEC commercialise en Allemagne depuis 1994 une spécialité contenant un mélange d'acide fumarique (incluant le dimethyl fumarate), le FUMADERM, dans le traitement du psoriasis de forme modérée à sévère.

L'exposition cumulée de FUMADERM depuis son lancement en 1994 à fin janvier 2012 est estimée à environ 165 000 patient-années.

Le profil de tolérance de TECFIDERA et FUMADERM semble globalement similaire (bouffées congestives et troubles gastro-intestinaux, leucopénies et des lymphopénies modérées, protéinuries et des augmentations de la créatininémie).

Trois cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients traités par FUMADERM. Deux d'entre eux avaient des facteurs de risque identifiés (un patient avait reçu un traitement par efalizumab [RAPTIVA] dont l'AMM a été suspendue en raison de la survenue de LEMP et un patient était atteint de sarcoïdose).

07.3 Résumé & discussion

■ Deux études (DEFINE, 1 234 patients et CONFIRM, 1 417 patients) ont comparé l'efficacité de dimethyl 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 patients avec poussées (critère principal) a été de 27 % dans le groupe traité par le dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl fumarate 240 mg x 2/jour comparativement au placebo ; cependant, il n'a pas été observé de différence entre le dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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 dimethyl 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.

► Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par le diméthyl fumarate dans les études cliniques ont été les bouffées congestives et les effets gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les interférons bêta 1a (AVONEX et REBIF), les interférons bêta-1b (BETAFERON et EXTAVIA) et l'acétate de glatiramère (COPAXONE). Ces traitements sont administrés par voie sous-cutanée (BETAFERON, EXTAVIA, REBIF, COPAXONE) ou intramusculaire (AVONEX) à des rythmes variés (1 à 7 fois par semaine). Le natalizumab (TYSABRI) et le fingolimod (GILENYA) ont une indication restreinte aux formes très actives de SEP-RR.

Une autre spécialité par voie orale, le tériflunomide (AUBAGIO) a obtenu une AMM dans le traitement de la SEP-RR mais n'est pas encore commercialisée en France.

TECFIDERA administré par voie orale est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR. Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont limitées.

La réalisation d'un hémogramme à l'instauration du traitement par TECFIDERA puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques est recommandée.

TECFIDERA est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

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

09.1 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 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. Les formes rémittentes récurrentes (SEP-RR), majoritaires se caractérisent par la présence de poussées sans que ne soit objectivé de progression du handicap entre les poussées.

TECFIDERA est un traitement de fond à visée préventive des poussées de SEP-RR.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

Intérêt de santé publique

La SEP affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle probable de 4 à 6 pour 100 000 habitants. Débutant en moyenne à l'âge de 30 ans (20-40 ans) avec une prépondérance féminine, elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. La gravité de la maladie tient aux incapacités qu'elle entraîne, à leur retentissement sur la qualité de vie et leur impact socio-économique. Le poids en termes de santé publique représenté par les formes rémittente récurrente de la SEP est considéré comme modéré.

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

Au vu des résultats des études DEFINE et CONFIRM, TECFIDERA a démontré une réduction significative de la morbidité (réduction des poussées) par rapport au placebo. L'impact sur la progression du handicap n'a été évalué qu'à court terme.

Cependant, en l'absence d'étude de supériorité versus comparateur actif, et compte tenu du caractère post hoc de la comparaison versus acétate de glatiramère et des limites inhérentes à la comparaison à l'issue de la méta-analyse en réseau, l'impact supplémentaire du diméthyl fumarate par rapport aux alternatives ne peut être formellement apprécié.

De même, une amélioration statistiquement significative mais non cliniquement pertinente (<5 points) de la qualité de vie sur la composante physique du questionnaire SF-36 a été démontrée versus placebo.

Par ailleurs, les effets indésirables fréquemment rapportés dans les études pivots sont des bouffées vasomotrices, des troubles gastro-intestinaux et une toxicité hématologique.

De par la mise à disposition d'une forme orale évitant les injections répétées sous-cutanées ou intramusculaires, un impact sur l'organisation des soins (recours aux infirmières)

pourrait être présumé, toutefois cet impact est difficilement évaluable compte-tenu des auto-injections pratiquées.

La spécialité TECFIDERA n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des données disponibles, il ne peut être attendu d'impact de TECFIDERA dans son indication sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECFIDERA est important « dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente ».

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

09.3 Population cible

La prévalence des personnes en affection de longue durée pour une sclérose en plaques était de 126 / 100 000 au 31 décembre 2012 pour le régime général⁸. En appliquant cette prévalence à la population générale, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une sclérose en plaques en France à environ 83 000.

Parmi elles, environ 60 % auraient une SEP de forme rémittente récurrente⁹, soit près de 50 000 malades.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception

⁸ Données statistiques de l'assurance maladie. www.ameli.fr

⁹ HAS. Commission de la transparence. Réévaluation des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère. Juillet 2010. www.has-sante.fr