



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 FEVRIER 2022

diroximel fumarate
VUMERITY 231 mg, gélule gastro-résistante

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à TECFIDERA (diméthyle fumarate) dans la prise en charge de la SEP-RR.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité VUMERITY (diroximel fumarate) 231 mg, gélule gastro-résistante dans l'indication de traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP RR).

VUMERITY (diroximel fumarate) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 15 novembre 2021 selon une procédure centralisée. Il s'agit d'un agent immunosuppresseur appartenant à la famille des fumarates oraux.

La substance active de VUMERITY, le diroximel fumarate, est similaire à celle des spécialités TECFIDERA, le diméthyle fumarate, disposant d'une indication superposable dans la SEP¹ et étant commercialisée par le même laboratoire. Les deux médicaments sont convertis dans l'organisme sous la même forme active, le monométhyl fumarate².

A noter que la spécialité VUMERITY est commercialisée sous un unique dosage à base de 231 mg de diroximel fumarate là où les spécialités TECFIDERA, gélule gastro-résistante sont actuellement disponibles aux dosages de 120 et 240 mg³.

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 7 mai 2014⁴, la Commission a octroyé aux spécialités TECFIDERA (diméthyle fumarate) un service médical rendu important et une ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR en l'absence d'étude de supériorité versus un traitement actif.

02 INDICATION

« VUMERITY (diroximel fumarate) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente ».

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose initiale est de 231 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 462 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4 du RCP).

Une réduction temporaire de la dose à 231 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des troubles gastro-intestinaux. Il convient de revenir à la dose recommandée de 462 mg deux fois par jour au cours du mois suivant.

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

¹ L'indication AMM de TECFIDERA (diméthyle fumarate) est la suivante : « TECFIDERA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente ».

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vumerity-epar-medicine-overview_fr.pdf

³ La posologie de TECFIDERA (diméthyle fumarate) correspond à une dose initiale de 120 mg deux fois par jour puis après 7 jours de traitement, la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 240 mg deux fois par jour (cf. RCP).

⁴ Avis de la Commission de la Transparence de TECFIDERA (diméthyle fumarate) du 07/05/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf (consulté en ligne le 18/01/2022).

Populations particulières

Sujets âgés

D'après des données d'études non contrôlées, le profil de sécurité du diroximel fumarate chez les patients ≥ 55 ans semble être comparable à celui des patients < 55 ans. Les études cliniques réalisées avec le diroximel fumarate ont concerné un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus et n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient différemment à ce médicament que des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2 du RCP). Compte tenu du mécanisme d'action de cette substance active, il n'y a théoriquement aucune raison de modifier la posologie chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2 du RCP). La sécurité à long terme du diroximel fumarate n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Le diroximel fumarate n'a pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VUMERITY chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de VUMERITY chez les enfants âgés de moins de 10 ans dans l'indication de la sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.

Mode d'administration

Voie orale.

VUMERITY doit être avalé entier, sous sa forme intacte. Les gélules ne doivent pas être écrasées ni mâchées et le contenu ne doit pas être saupoudré sur des aliments, car le pelliculage gastro-résistant du contenu de la gélule évite les effets irritants intestinaux. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité VUMERITY (diroximel fumarate) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la SEP de forme récurrente-rémittente de l'adulte.

1 04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Interférons					
AVONEX (interféron-β1a) <i>Biogen</i>	- SEP-RR, - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant ⁵ , accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
REBIF (interféron-β1a) <i>Merck Serono</i>	- SEP- RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années, - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant ² , accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.	Dernier RI : 11 janvier 2017	Important	Sans objet	Oui
BETAFERON (interféron-β1b) <i>Bayer Santé</i>	- SEP- RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années, - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant ² , accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui
EXTAVIA (interféron-β1b) <i>Novartis Pharma</i>	- SEP- RR avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années, - Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant ² , accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.	Dernier RI : 7 mai 2014	Important	Sans objet	Oui
PLEGRIDY (interféron-β1a pégylé) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription : 15 avril 2015	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
Autres principes actifs					
COPAXONE (acétate de glatiramère) <i>Teva Santé</i>	SEP-RR	Dernier RI : 22 juin 2016	Important	Sans objet	Oui
AUBAGIO (tériflunomide) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR).	Dernier RI : 2 octobre 2019	Important	Important	Oui
TECFIDERA (diméthyle fumarate) <i>Biogen</i>	SEP-RR	Inscription : 7 mai 2014	Important	ASMR V dans la prise en charge de la SEP-RR	Oui

⁵ Les anciens libellés d'AMM de ces spécialités différenciaient SEP-RR et patients ayant eu un seul événement démyélinisant.

<p>GILENYA (fingolimod) <i>Novartis Pharma</i></p>	<p>En monothérapie comme traitement de fond des formes très actives SEP-RR 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 SEP, <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente. 	<p>Réévaluation : 3 octobre 2018</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que TYSABRI, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales suggérant la supériorité de GILENYA versus placebo ainsi que versus interféron β-1a dans les SEP-RR très actives (analyses post-hoc sur 8 à 22% des patients selon les études), - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de GILENYA, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques, - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (TYSABRI particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective, - et le profil de tolérance de GILENYA notamment marqué par des troubles du rythme cardiaque. 	<p>Oui</p>
<p>TYSABRI (natalizumab) <i>Biogen</i></p>	<p>En monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients 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 (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement, 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. 	<p>Réévaluation : 3 octobre 2018</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la SEP-RR très active, au même titre que GILENYA, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données initiales suggérant la supériorité de TYSABRI versus placebo dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 22% des patients de l'étude), - l'actualisation des méta-analyses de comparaisons indirectes qui confirment l'apport de TYSABRI, sans pouvoir le différencier des autres comparateurs en raison de leurs limites méthodologiques, - les nouvelles études observationnelles comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents (GILENYA particulièrement) et leurs résultats hétérogènes, parfois contradictoires, qui ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'apport supplémentaire de l'un par rapport à l'autre mais confirment leur place respective, - et le profil de tolérance de TYSABRI notamment marqué par un risque de LEMP et d'infections opportunistes. 	<p>Oui</p>
<p>MAVENCLAD (cladribine) <i>Merck Serono</i></p>	<p>MAVENCLAD est indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).</p>	<p>Réévaluation : 27 mai 2020</p>	<p>Faible</p>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de MAVENCLAD uniquement <i>versus</i> placebo en termes de taux annualisés de poussées et de critères d'imagerie, alors qu'une comparaison <i>versus</i> traitement actif était 	<p>Oui</p>

				<p>réalisable, dans une étude de phase III (étude CLARITY),</p> <ul style="list-style-type: none"> - la comparaison réalisée principalement dans une population de patients ayant une SEP-RR majoritairement peu active (hors AMM), et le caractère non robuste des données disponibles dans les SEP-RR très actives (analyse post-hoc sur 30% des patients de l'étude CLARITY) qui étaient majoritairement (60%) naïfs de traitement, - les nouvelles données déposées reposant essentiellement sur une étude observationnelle, qui ne permettent pas d'évaluer l'apport de la cladribine dans la mesure où les résultats sont issus de patients traités majoritairement hors AMM, - et l'absence de donnée chez les patients atteints de SEP-SP très active, pourtant inclus dans l'AMM, <p>la Commission de la Transparence considère que MAVENCLAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la SEP-R très active.</p>	
<p>OCREVUS (ocrelizumab) <i>Roche</i></p>	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 30 mai 2018	Important	<p>ASMR III <i>versus</i> interféron β-1a chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.</p> <p>ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère.</p>	Oui
<p>ZEPOSIA (ozanimod) <i>Celgene SAS</i></p>	ZEPOSIA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 2 décembre 2020	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des formes actives de la SEP-RR.	Non
<p>KESIMPTA (ofatumumab) <i>Novartis Pharma</i></p>	Traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 5 mai 2021	Important	<p>KESIMPTA (ofatumumab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) <i>versus</i> tériflunomide (AUBAGIO) chez les patients atteints de SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire, - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de SEP-R très active ou sévère, Au même titre qu'OCREVUS (ocrelizumab). 	Oui
<p>PONVORY (ponesimod) <i>Janssen-Ciilag</i></p>	PONVORY est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.	Inscription : 21 juillet 2021	Important	PONVORY (ponesimod) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), au même titre que ZEPOSIA (ozanimod), dans la stratégie de prise en charge des formes actives de SEP RR.	Non

1 ASMR : amélioration du service médical rendu, RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

A noter que la spécialité LEMTRADA (alemtuzumab) indiquée dans le traitement de fond en monothérapie des adultes présentant des formes très actives de SEP-RR n'est plus commercialisée depuis le 16 février 2020 et a été radiée de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités le 30 novembre 2021.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon le niveau du handicap, la prise en charge repose également sur :

- les soins de supports et les traitements de la douleur en particulier,
- la rééducation,
- les traitements symptomatiques de la spasticité (baclofène, dantrolène, toxine botulique en IM, et éventuellement neurotomie, radicotomie en cas de spasticité sévère),
- les traitements symptomatiques et préventifs des troubles génito-sphinctériens ;
- et les dispositifs médicaux selon le niveau de handicap : cannes, béquilles, déambulateur, fauteuil roulant, lève-personne, etc.

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VUMERITY (diroximel fumarate) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité VUMERITY (diroximel fumarate) repose sur les données suivantes :

- **Trois études pivots évaluant le diméthyle fumarate (TECFIDERA)** et ayant été déjà évaluées par la Commission lors de l'inscription de TECFIDERA (diméthyle fumarate) le 7 mai 2014⁶ :
 - o 2 études de phase III (DEFINE⁷ et CONFIRM⁸) ayant évalué l'efficacité du diméthyle fumarate pendant 2 ans chez des patients atteints de SEP-RR,
 - o les résultats finaux d'une étude d'extension (ENDORSE⁹) dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance à long terme du diméthyle fumarate chez les patients ayant participé aux études DEFINE et CONFIRM.
- **Trois études évaluant le diroximel fumarate (correspondant à la spécialité VUMERITY faisant l'objet du présent avis) :**
 - o Une étude de phase I de bioéquivalence (ALK8700-A103) monocentrique, randomisée, en double-aveugle comparant la pharmacocinétique du diroximel fumarate 462 mg et du diméthyle fumarate 240 mg administrés par voie orale chez des sujets sains,
 - o Deux études de phase III de tolérance :

⁶ Avis de la Commission de la Transparence de TECFIDERA (diméthyle fumarate) du 07/05/2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf (consulté en ligne le 14/01/2022).

⁷ Gold R., Kappos L., Arnold D.I., et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1098-107.

⁸ Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T., et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2012;367(12):1087-97.

⁹ Gold R., Arnold D.L., Bar-Or A. et al. Long-Term Safety and Efficacy of Dimethyl Fumarate for up to 13 Years in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Final ENDORSE Study Results. Mult Scler. 2021;13524585211037909.

- Une étude (EVOLVE-MS-2¹⁰) de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparant la tolérance gastro-intestinale de VUMERITY (diroximel fumarate) par rapport à TECFIDERA (diméthyle fumarate) pendant 5 semaines chez des patients adultes atteints de SEP-RR,
- Une étude (EVOLVE-MS-1¹¹), multicentrique, en ouvert, non comparative évaluant la tolérance à long terme de VUMERITY (diroximel fumarate) administré pendant 96 semaines chez les patients atteints de SEP-RR. Seuls les résultats de l'analyse intermédiaire ont été fournis.

05.1 Données issues des études cliniques

5.1.1 Rappel des études précédemment évaluées lors de l'inscription de TECFIDERA (diméthyle fumarate) – avis CT du 7 mai 2014^{6,12}

▮ Etudes DEFINE et CONFIRM

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

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

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

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

Dans l'étude DEFINE, le risque de progression du handicap à 2 ans avec une progression de l'EDSS¹³ confirmée à 12 semaines a été diminué avec le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour comparativement au placebo ; cependant, il n'a pas été observé de différence entre le diméthyle fumarate et le placebo sur le risque de progression du handicap confirmé à 24 semaines.

Dans l'étude CONFIRM, il n'a pas été observé de différence entre le diméthyle fumarate et le placebo sur le risque de progression du handicap.

L'analyse groupée des deux études a permis de mettre en évidence une diminution du risque de progression du handicap à 2 ans avec une progression de l'EDSS confirmée à 12 et à 24 semaines.

Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont issues d'une analyse en sous-groupe des études DEFINE et CONFIRM réalisée a posteriori. Selon deux définitions de SEP-RR très actives s'approchant des libellés d'indication de GILENYA et TYSABRI, le taux annualisé de poussées a été diminué dans le groupe diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour par rapport au placebo :

¹⁰ Naismith R.T., Wundes A., Ziemssen T., et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. 4(2):185-196.

¹¹ Naismith R.T., Wolinsky J.S., Wundes A., et al. Diroximel Fumarate (DRF) in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Interim Safety and Efficacy Results from the Phase 3 EVOLVE-MS-1 Study. *Mult Scler*. 2020;26(13):1729-1739.

¹² RCP de VUMERITY (diroximel fumarate). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_fr.pdf (consulté en ligne le 18/01/2022).

¹³ L'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) permet l'évaluation du handicap par le clinicien sur la base de différentes fonctions affectées (motrice, sensitive, urinaire, intestinale, visuelle et cognitive) et de leur degré de sévérité. Elle est scorée de 0 à 10. Plus le score est élevé, plus le retentissement de la SEP est important.

- selon la définition « un traitement par interféron bêta depuis au moins 12 mois avec au moins une poussée sous traitement interféron bêta et au moins 9 lésions T2 ou une lésion rehaussant le gadolinium à l'IRM cérébrale ou un taux de poussées inchangé ou augmenté » qui représentait 20 % des patients traités par le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour (n = 318), le ratio du taux annualisé de poussées a été de 0,57 (IC_{95%} [0,39 à 0,84]) ;
- selon la définition « la survenue d'au moins 2 poussées dans l'année précédente associées à au moins une lésion rehaussant le gadolinium à l'IRM cérébrale » qui représentait 6 % des patients traités par le diméthyle fumarate 240 mg x 2/jour (n = 93), le ratio du taux annualisé de poussées a été de 0,40 (IC 95 % [0,22 à 0,71]).

Ces résultats sont exploratoires et doivent être interprétés avec prudence.

L'étude CONFIRM comportait un bras de validation actif traité par acétate de glatiramère. Dans le cadre d'une comparaison réalisée a posteriori, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre le diméthyle 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]). »

► Etude de tolérance ENDORSE

Il s'agit d'une étude d'extension, en ouvert, non contrôlée d'une durée de 8 ans ayant inclus des patients atteints de SEP-RR éligibles dans les études pivots (DEFINE et CONFIRM). L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer la tolérance à long terme du diméthyle fumarate chez les patients atteints de SEP-RR.

Dans le cadre de l'analyse finale du 13/07/2020, 1736 patients ont été inclus dans l'analyse ITT :

- 1002 patients traités par diméthyle fumarate au cours des études DEFINE et CONFIRM pour lesquels le traitement a été poursuivi à la même posologie,
- 733 patients ayant reçu le placebo ou de l'acétate de glatiramère et randomisés pour recevoir du diméthyle fumarate 240 mg 2 fois par jour ou 3 fois par jour.

La durée médiane de traitement par diméthyle fumarate à la date d'analyse finale a été de 5,85 ans (min-max : 0,0-99,4 ans) et 52% des patients ont été traités pendant 6 ans ou plus.

Aucun évènement indésirable nouveau n'a été identifié depuis l'analyse intermédiaire.

5.1.2 Données relatives au diroximel fumarate (correspondant à la spécialité VUMERITY faisant l'objet du présent avis)

5.1.2.1 Etude de phase I de bioéquivalence (ALK8700-A103)

Il s'agit d'une étude de phase I monocentrique, randomisée, en double-aveugle, en cross-over dont l'objectif principal a été de comparer la pharmacocinétique d'une dose unique de 240 mg de diméthyle fumarate (DMF) et d'une dose unique de 462 mg de diroximel fumarate (DRF), administrées par voie orale chez des sujets adultes sains.

Les sujets ont été randomisés selon un ratio 1:1 et ont reçu une des 2 séquences de traitement suivantes :

- une dose de diroximel fumarate 462 mg à J1 puis une dose de diméthyle fumarate 240 mg à J8 (séquence 1) ou,
- une dose de diméthyle fumarate 240 mg à J1 puis une dose de diroximel fumarate 462 mg à J8 (séquence 2).

Au total, 35 sujets ont participé à l'étude, dont 18 randomisés dans la séquence 1 et 17 randomisés dans la séquence 2. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été similaires entre les 2 groupes de traitement (âge, sexe, taille, poids et IMC).

La bioéquivalence a été démontrée entre le DRF et le DMF sur les paramètres pharmacocinétiques suivants : la concentration plasmatique maximale (C_{max}) : 1,57 (0,07) µg/ml pour le DRF et 1,67 (0,07) µg/ml pour le DMF (ratio=0,94 ; IC_{90%} [0,82 ; 1,07]) et l'aire sous la courbe (AUC_∞) : 3,57 (0,06) h.µg/ml pour le DRF et 3,56 (0,07) h.µg/ml pour le DMF (ratio=1,00 ; IC_{90%} [0,88 ; 1,14]).

Les principaux résultats pharmacocinétiques ont été les suivants :

- après administration orale, le DRF et le DMF ont été hydrolysés en monométhyl fumarate (MMF) qui a été absorbé avec une latence (t_{lag}) médiane de 1,00 heure (min-max : 0,5 – 3,0 heures)
- la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne (ET) de MMF a été de 1,697 (0,699) $\mu\text{g/ml}$ pour le DRF et de 1,833 (0,760) $\mu\text{g/ml}$ pour le DMF, atteinte en médiane (t_{max}) en 2,50 heures (min-max : 1,5-6,0 heures) et 3,00 heures (min-max : 1,5-6,0 heures), respectivement.
- la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (ET) du MMF a été de 0,755 (0,201) heure pour le DRF et de 1,284 (1,850) heures pour le DMF.
- le volume de distribution moyen (ET) du MMF a été de 74,8 (33,1) L pour le DRF et de 121,2 (184,5) L pour le DMF et la clairance totale moyenne (ET) de 67,67 (21,11) L/h et 62,96 (15,74) L/h, respectivement.
- l'aire sous la courbe (AUC_{∞}) moyenne (ET) du MMF a été de 3,813 (1,163) h. $\mu\text{g/ml}$ pour le DRF et de 3,665 (1,125) h. $\mu\text{g/ml}$ pour le DMF.

5.1.2.2 Etude de phase III de tolérance versus diméthyle fumarate à 5 semaines (EVOLVE-MS-2)

Il s'agit d'une étude de phase III avec un design adaptatif de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative, qui a eu pour objectif d'évaluer la tolérance gastro-intestinale du diroximel fumarate (DRF - VUMERITY) par rapport au diméthyle fumarate (DMF - TECFIDERA) administré pendant 5 semaines chez des patients adultes atteints de SEP-RR.

L'étude a comporté deux parties :

- la partie A a eu pour objectif d'évaluer les échelles de symptômes gastro-intestinaux utilisées et les critères de jugement dérivés dans le but de modifier les critères de jugement gastro-intestinaux de l'étude et la taille d'échantillon de la partie B. Cette partie a été à visée exploratoire et n'est par conséquent pas décrite dans le présent avis,
- la partie B a eu pour objectif d'évaluer la tolérance du DRF par rapport au DMF. Cette partie a été à visée confirmatoire.

A l'issue de la partie A, une analyse exploratoire en ouvert prévue au protocole des données de tolérance gastro-intestinale a été réalisée. Les critères de jugement de l'étude, ainsi que le plan d'analyse statistique ont été modifiés. La partie B a été poursuivie en aveugle au cours de l'analyse en ouvert de la partie A.

Les patients ont été randomisés dans les parties A et B (selon un ratio d'allocation 1:1) pour recevoir les traitements suivants pendant 5 semaines dans chaque partie :

- Groupe DRF (VUMERITY) : phase de titration d'une semaine avec un comprimé de DRF 231 mg + un comprimé de placebo le matin et le soir puis, 2 comprimés de DRF 231 mg le matin et le soir pendant 4 semaines,
- Groupe DMF (TECFIDERA) : phase de titration d'une semaine avec un comprimé de DMF 120 mg + un comprimé de placebo le matin et le soir puis, 1 comprimé de DMF 240 mg + un comprimé de placebo le matin et le soir pendant 4 semaines.

Aucune réduction de dose n'était possible durant l'étude. En cas d'intolérance au traitement de l'étude, les sujets ont arrêté l'étude.

A l'issue de la partie A, le critère de jugement principal¹⁴ a été modifié et a été le suivant : nombre moyen de jours avec un score d'évaluation des troubles gastro-intestinaux IGISIS¹⁵ individuel ≥ 2

¹⁴ Le critère de jugement principal initial a été le nombre de jours avec un score d'évaluation des troubles gastro-intestinaux IGISIS individuel ≥ 3 par rapport aux jours d'exposition au traitement au cours de la partie B.

¹⁵ L'échelle *Individual Gastrointestinal Symptom and Impact Scale* (IGISIS) est un outil adapté à partir des échelles de symptômes gastro-intestinaux aigus (MAGISS) et globaux (MOGISS) initialement utilisées pour la vitamine B3 et adaptées pour les essais pivots MANAGE et TOLERATE de TECFIDERA (diméthyle fumarate). Elle permet d'évaluer 5 symptômes gastro-intestinaux les plus fréquemment retrouvés dans les études de

par rapport aux jours d'exposition au traitement au cours des parties A et B. Le critère de jugement a été analysé dans la population FAS, soit l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant complété au moins une évaluation de la tolérance gastro-intestinale.

Au total, 506 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude, dont 120 patients dans la partie A (60 dans chaque groupe) et 386 patients randomisés dans la partie B (194 patients pour le groupe DRF et 192 patients pour le groupe DMF).

Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes de traitement ont été similaires (âge, genre, caractéristiques staturales-pondérales). L'âge moyen a été de 43,7±10,4 ans. La majorité des patients ont été des femmes (72,8%). Le nombre d'années moyen (ET) depuis le diagnostic de SEP a été de 7,4 (7,8) dans le groupe DRF et de 7,9 (7,4) dans le groupe DMF avec un début des symptômes de 9,6 (9,0) et 10,1 (8,6) ans, respectivement. Environ 0,6 (0,72) poussées ont été observées dans chaque groupe au cours des 12 derniers mois. Le score EDSS moyen a été de 2,70 (1,41) dans le groupe DRF et de 2,72 (1,38) dans le groupe DMF. Les patients ont présenté en moyenne (ET) 0,9 (2,2) lésions réhaussées par le Gd dans le groupe DRF et 1,1 (2,8) lésions dans le groupe DMF. Environ 66,0% des patients de chaque groupe a reçu au moins un traitement de fond de la SEP (acétate de glatiramère ou interférons).

A l'inclusion, 20,7% (52/253) des patients du groupe DRF et 18,7% (47/251) des patients du groupe DMF présentaient des troubles gastro-intestinaux.

Au total, la supériorité du DRF (VUMERITY) par rapport au DMF (TECFIDERA) a été démontrée en termes de nombre moyen (ET) de jours avec un score IIGIS individuel ≥ 2 (parties A et B) : 1,5 (2,9) jours sur 35,2 (4,2) jours d'exposition dans le groupe DRF (VUMERITY) versus 2,5 (4,7) jours sur 34,2 (5,9) jours d'exposition dans le groupe DMF (TECFIDERA) (RR=0,542 ; IC95% [0,390 ; 0,754], p=0,0003).

A noter que d'après l'EPAR¹⁶, en raison de l'analyse en ouvert des données de la partie A, l'analyse du critère de jugement principal regroupant les données des parties A et B pour ne peut être acceptée comme une procédure valide. Seules les données de la partie B devraient être prises en compte.

Tableau 1. résultats du critère de jugement principal de l'étude EVOLVE-MS-2 (parties A et B, population FAS)

	Groupe DRF (VUMERITY) (N=253)	Groupe DMF (TECFIDERA) (N=249)
Nombre de jours avec un score IIGIS individuel ≥ 2, n		
N	253	249
Moyenne (ET)	1,5 (2,85)	2,5 (4,68)
Médiane (min ; max)	0,0 (0 ; 19)	1,0 (0 ; 34)
Nombre de jours d'exposition, n		
Moyenne (ET)	35,2 (4,16)	34,2 (5,93)
Médiane (min ; max)	36,0 (3 ; 45)	35,0 (1 ; 42)
RR (IC95%)	0,542 [0,390 ; 0,754]	
p-value	0,0003	

ET : écart-type

Concernant les autres effets indésirables, la durée médiane d'exposition au traitement de l'étude a été de 36,0 jours (min-max : 1-45 jours) dans les 2 groupes de traitement. Parmi les 504 patients de la population de tolérance, 81,0% ont présenté au moins un événement indésirable (EI) dont 78,3%

phase III DEFINE et CONFIRM de TECFIDERA (diméthyle fumarate) : nausées, vomissements, douleurs abdominales hautes et basses et diarrhées. Chaque symptôme est scoré de 0 (aucun) à 10 (extrême) selon leur intensité. L'impact des symptômes dans la vie quotidienne a également été évalué selon 5 modalités (de pas du tout à extrêmement).

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vumerity-epar-public-assessment-report_en.pdf (consulté en ligne le 08/02/2022).

dans le groupe DRF (VUMERITY) et 83,7% dans le groupe DMF (TECFIDERA). Les EI les plus fréquemment retrouvés au cours de l'étude ($\geq 5\%$) dans le groupe DRF par rapport au groupe DMF ont été les suivants : flushing (32,8% versus 40,6%), diarrhées (15,4% versus 22,3%), nausées (14,6% versus 20,7 %), douleurs abdominales hautes (6,7% versus 15,5%), vomissements (3,6% versus 8,8%).

Environ 2,8% des patients ont arrêté l'étude pour troubles gastro-intestinaux, dont 0,8% du groupe DRF et 4,8% du groupe DMF.

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 1,4% (7/504) des patients de l'étude, dont 1,6% (4/253) dans le groupe DRF et 1,2% (3/251) dans le groupe DMF parmi lesquels :

- le flushing plus fréquemment rapporté dans le groupe DMF (TECFIDERA) : 5 cas graves contre aucun cas dans le groupe DRF (VUMERITY). Le délai d'apparition médian du flushing a été similaire entre les 2 groupes, en général le premier jour après l'initiation du traitement. La durée médiane a été de 1 jour (min-max : 1-50 jours) et de 2 jours (min-max : 1-38 jours) dans le groupe DMF.
- les troubles gastro-intestinaux avec 3 EIG rapportés avec le DRF et 6 avec le DMF. Le délai médian d'apparition des symptômes gastro-intestinaux a été similaire entre les 2 groupes.

Aucun décès n'a été rapporté durant cette période de traitement médiane de 36 jours.

5.1.2.3 Etude de phase III de tolérance non comparative à 96 semaines (EVOLVE-MS-1)

Seuls les résultats de l'analyse intermédiaire sont présentés (étude en cours).

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, non comparative, en ouvert, dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance à 96 semaines du diroximel fumarate (DRF) chez des patients adultes atteints de SEP-RR.

Les patients ont reçu le traitement de l'étude, selon leur statut :

- Patients naïfs de traitement : un comprimé de DRF 231 mg le matin et le soir pendant 1 semaine puis, 2 comprimés de DRF 231 mg le matin et le soir jusqu'à la fin de l'étude,
- Patients précédemment traités au cours de l'étude EVOLVE-MS-2 par DMF (VUMERITY) ou DRF (TECFIDERA) : 2 comprimés de DRF 231 mg le matin et le soir jusqu'à la fin de l'étude.

Ces deux posologies correspondaient à celles validées par l'AMM de VUMERITY (dioximel fumarate).

Au total, à la date de l'analyse intermédiaire (01/09/2020), 1057 patients ont été inclus dans l'étude, dont 593 patients naïfs de traitement et 464 patients précédemment traités au cours de l'étude EVOLVE-MS-2 (239 par DRF (VUMERITY) et 225 par DMF (TECFIDERA)).

Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes de traitement ont été similaires (âge, genre, caractéristiques staturo-pondérales). L'âge moyen a été de $42,5 \pm 10,8$ ans. La majorité des patients de l'étude ont été des femmes (72,1%).

A l'inclusion, le nombre d'années moyen (ET) depuis le diagnostic de SEP a été de 7,6 (7,1) ans dans le groupe naïf, de 7,4 (7,8) ans dans le groupe précédemment traité par DRF et de 7,8 (7,5) dans le groupe précédemment traité par DMF, avec un début des symptômes à 9,8, 9,6 et 9,9 ans, respectivement. Environ 0,8 poussée ont été observées au cours des 12 derniers mois dans le groupe naïf et 0,6 poussée dans les groupes précédemment traités. Le score EDSS moyen a été de 2,7 dans l'ensemble des trois groupes. Les patients ont présenté en moyenne (ET) 1,3 (4,2) lésions réhaussées par le Gd dans le groupe naïf, 0,8 (2,2) lésions dans le groupe précédemment traité par DRF et 0,9 (2,6) lésions dans le groupe précédemment traité par DMF.

Environ 28,9% des patients de l'étude ont reçu au moins un traitement de fond de la SEP (acétate de glatiramère ou interférons).

A l'inclusion, 23,3% (138/593) des patients du groupe naïf présentaient des troubles gastro-intestinaux, 20,9% (50/239) des patients du groupe précédemment traité par DRF et 18,7% (47/225) des patients du groupe précédemment traité par DMF.

A la date d'analyse intermédiaire du 01/09/2020, la durée médiane d'exposition au traitement de l'étude a été de 672,0 jours (min-max : 505,0–674,0 jours). Parmi les 1057 patients de la population

de tolérance de l'étude, 88,2% ont présenté au moins un EI. L'incidence des EI a été similaire entre les groupes de traitement (groupe naïf, groupes précédemment traités par DRF et DMF : 87,5%, 87,9% et 90,2%, respectivement). Les EI les plus fréquemment retrouvés au cours de l'étude ($\geq 10\%$) ont été les suivants : flushing (27,2%), poussée (19,0%), infection des voies respiratoires supérieures (12,9%), lymphopénie (11,2%) et diarrhées (10,3%).

Concernant les troubles gastro-intestinaux, leur incidence a été légèrement plus élevée dans le groupe naïf (33,7%) que dans les groupes précédemment traités par DRF et DMF (29,3% et 28,4%, respectivement). Les EI gastro-intestinaux les plus fréquemment retrouvés ($\geq 5\%$) ont été les suivants : diarrhées (11,1% versus 7,5% versus 11,1%, respectivement) et nausées (7,6% versus 5,0% versus 6,7%, respectivement). Les EI gastro-intestinaux ont été considérés comme liés au traitement de l'étude dans 20,2% (213/1057) des cas, et 0,9% (10/1057) ont été considérés comme graves, dont 0,3% (3/1057) représentés par des douleurs abdominales et 0,2% (2/1057) par une gastrite et une hernie inguinale. Au total, 1,8% (19/1057) des EI gastro-intestinaux ont conduit à une réduction de dose ou une interruption temporaire de traitement (0,5% diarrhées et 0,3% nausées) et 0,7% (7/1057) à un arrêt définitif du traitement (0,3% diarrhées).

Des EIG ont été observés chez 11,4% (120/1057) des patients de l'étude, dont 11,6% (69/593) dans le groupe naïf, 11,7% (28/239) dans le groupe précédemment traité par DRF et 10,2% (23/225) dans le groupe précédemment traité par DMF. Le principal EIG rapporté a été les poussées de SEP (6,2%).

Au total, 4/1057 (0,4%) décès sont survenus dont 3/593 (0,5%) dans le groupe naïf (chute, maladie hypertensive cardiaque et pneumonie bactérienne) et 1/239 (0,4%) dans le groupe précédemment traité par DRF (arrêt cardiaque). L'ensemble des décès ont été considérés comme non liés au traitement par l'investigateur.

Concernant les principaux EI d'intérêt particulier :

- Infections opportunistes et sévères

Des infections opportunistes ont été rapportées dans 0,6% (6/1057) des cas, dont 3 cas dans le groupe naïf, 2 dans le groupe précédemment traité par DRF et 1 cas dans le groupe précédemment traité par DMF. Des candidoses orales ont été observées (dont un cas considéré comme lié au traitement de l'étude), ainsi que des candidoses vulvo-vaginales. Le délai moyen d'apparition des premiers symptômes a été de 237,0 (134,4) jours.

Des infections sévères ont été rapportées dans 0,9% (9/1057) des cas, dont 6 étant des EIG : appendicite (1 cas dans le groupe naïf et précédemment traité par DRF), cellulite (1 cas dans le groupe précédemment traité par DMF), gastrite chronique (1 cas dans le groupe précédemment traité par DRF), pneumonie bactérienne (1 cas dans le groupe naïf) et sepsis (1 cas dans le groupe naïf). Aucun EIG n'a conduit à l'arrêt du traitement, à l'exception de la pneumonie bactérienne qui a été fatale. Le délai moyen d'apparition des premiers symptômes a été de 358,8 (230,2) jours.

- Lymphopénie

Des lymphopénies ont été rapportées dans 16,7% (177/1057) des cas. Aucun EI n'a été rapporté comme grave. Les lymphopénies et la diminution du nombre de lymphocytes ont été observées, dont la majorité ont été considérées comme liées au traitement de l'étude (96,6% et 90,0%, respectivement). Le délai moyen d'apparition des premiers événements a été de 274,4 (186,7) jours, avec une durée médiane de 85,0 jours (min-max : 13,0 – 437,0 jours).

- Troubles cardiaques

Des troubles cardiaques ont été observés chez 13,4% (142/1057) patients, dont une proportion plus élevée chez les patients précédemment traité par DMF (16,9%) par rapport aux patients naïfs (11,8%) ou précédemment traités par DRF (14,8%). Le trouble cardiaque le plus fréquemment rapporté a été les vertiges (5,2%). Le délai moyen d'apparition du premier événement a été de 160,7 (174,3) jours.

- Troubles hépatiques

Des troubles hépatiques ont été rapportés dans 7,2% (76/1057) des cas, avec une augmentation des ALAT (5,5%). Aucun cas n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude. Le délai moyen d'apparition des premiers événements a été de 139,1 (186,7) jours.

- Troubles rénaux

Des troubles rénaux ont été rapportés dans 3,6% (36/1057) des cas, avec des protéinuries (1,3%) majoritairement. Aucun cas n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude. Le délai moyen d'apparition des premiers événements a été de 249,4 (224,2) jours.

- Malignité

Des cas de malignité ont été rapportés dans 0,5% (5/1057) des cas. Aucun cas n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

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

Le résumé des risques du PGR de VUMERITY (diroximel fumarate) (version 1.0 du 1^{er} septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - Diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes - Lésion hépatique d'origine médicamenteuse
Risques importants potentiels	- Infections graves et opportunistes (autre que LEMP et herpès zoster) - Malignités - Effets sur l'issue de la grossesse - Interaction avec des médicaments néphrotoxiques entraînant une toxicité rénale
Informations manquantes	- Efficacité et sécurité à long terme - Profil de sécurité chez les patients âgés de plus de 65 ans - Profil de sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère - Profil de sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique - Profil de sécurité chez les patients présentant une maladie gastro-intestinale active sévère - Risque accru d'infection chez les patients prenant de façon concomitante des traitements antinéoplasiques ou immunosuppresseurs

05.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Lors de l'administration orale, le diroximel fumarate et le diméthyle fumarate sont rapidement métabolisés en monométhyle fumarate avant d'atteindre la circulation systémique. Les événements indésirables sont similaires une fois les médicaments métabolisés.

Les événements indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par le diméthyle fumarate sont les bouffées congestives (35%) et les troubles gastro-intestinaux (c'est-à-dire, diarrhées 14%, nausées 12%, douleurs abdominales 10% et douleurs abdominales hautes 10%). Les réactions indésirables rapportées le plus fréquemment et ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients traités par le diméthyle fumarate sont les bouffées congestives (3%) et les troubles gastro-intestinaux (4%).

Liste tabulée des événements indésirables

[...]

Description de certaines réactions indésirables

Bouffées congestives

Dans les études contre placebo sur le diméthyle fumarate, l'incidence des bouffées congestives (34% contre 5%) et des bouffées de chaleur (7% contre 2%) était respectivement plus élevée chez

les patients traités par diméthyle fumarate à 240 mg deux fois par jour que chez ceux recevant le placebo. Les bouffées congestives étaient habituellement décrites comme des bouffées congestives ou de chaleur, mais elles pouvaient également comprendre d'autres événements (chaleur, rougeur, démangeaisons ou sensation de brûlure, par exemple). Les bouffées congestives tendaient à survenir en début de traitement (principalement pendant le premier mois) et chez les patients qui les présentaient, ces événements pouvaient se manifester de manière intermittente pendant tout le traitement par diméthyle fumarate. Dans la majorité des cas, ces bouffées congestives étaient d'une sévérité légère à modérée. Au total, 3% des patients traités par diméthyle 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 observée chez moins de 1% des patients traités par diméthyle fumarate (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). Des réactions indésirables de bouffées congestives et liées à des bouffées congestives rapportées dans l'étude clinique sur le diroximel fumarate et le diméthyle fumarate sont présentées sous la rubrique 5.1 du RCP.

Troubles gastro-intestinaux

L'incidence des troubles gastro-intestinaux (tels que 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 respectivement plus élevée chez les patients traités par diméthyle fumarate que chez les patients sous placebo. L'incidence des troubles gastro-intestinaux était plus élevée en début de traitement (principalement durant le premier mois) et chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces troubles peuvent éventuellement continuer de manière intermittente pendant le traitement par diméthyle fumarate. Pour la majorité des patients présentant des troubles gastro-intestinaux, ces derniers étaient légers ou modérés. Quatre pour cent (4%) des patients traités par diméthyle fumarate ont dû arrêter leur traitement à cause de troubles gastro-intestinaux. L'incidence des troubles gastro-intestinaux graves, notamment des gastro-entérites et des gastrites, a été observée chez moins de 1% des patients traités par diméthyle fumarate (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les réactions indésirables gastro-intestinales rapportées dans l'étude clinique sur le diroximel fumarate et le diméthyle fumarate sont présentées sous la rubrique 5.1 du RCP.

Fonction hépatique

Sur la base des données des études contrôlées contre placebo sur le diméthyle fumarate, chez la majorité des patients présentant des augmentations des transaminases hépatiques, ces augmentations étaient < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'incidence accrue d'une augmentation du taux des transaminases hépatiques chez les patients traités par diméthyle fumarate, en comparaison au placebo, était principalement observée durant les 6 premiers mois de traitement. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase ≥ 3 x la LSN a été observée respectivement chez 5% et 2% des patients sous placebo et chez 6% et 2% des patients traités par diméthyle fumarate. Les arrêts de traitement dus à un taux élevé de transaminases hépatiques ont été < 1% et comparables chez les patients traités par diméthyle fumarate et chez ceux sous placebo. Des élévations des transaminases ≥ 3 x la LSN accompagnées d'augmentations du taux de la bilirubine totale > 2 x la LSN évocatrices d'une lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament n'ont pas été observées au cours des études contrôlées contre placebo, mais ont été rapportées depuis la commercialisation à la suite de l'administration du diméthyle fumarate ; elles se sont résolues après l'arrêt du traitement.

Lymphopénie

Dans l'étude de phase 3, en ouvert et non contrôlée sur le diroximel fumarate, le traitement a été arrêté chez les patients présentant un nombre de lymphocytes confirmé < $0,5 \times 10^9/L$ ayant persisté pendant ≥ 4 semaines.

Dans les études contrôlées contre placebo sur le diméthyle fumarate, la majorité des patients (> 98%) présentait avant l'instauration du traitement des taux normaux de lymphocytes. Après le traitement par diméthyle 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 diméthyle fumarate. Un nombre de lymphocytes < $0,2 \times 10^9/L$ a été observé chez 1 patient traité par diméthyle fumarate contre aucun patient sous placebo

Dans les études cliniques (contrôlées et non contrôlées), 41% des patients traités par diméthyle fumarate 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 diméthyle fumarate (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 JCV provoquant une LEMP ont été rapportés avec le diméthyle fumarate (voir rubrique 4.4 du RCP). La LEMP peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Dans l'un des essais cliniques, un patient prenant le diméthyle fumarate 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 le diméthyle fumarate ainsi que le diroximel fumarate ; cependant, une LEMP est également survenue chez des patients traités par diméthyle fumarate 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 du diméthyle fumarate. Dans une étude d'extension à long terme, 5% des 1 736 patients atteints de SEP traités par diméthyle fumarate 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 patients 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 du RCP).

Anomalies biologiques

Dans les études contrôlées contre placebo sur le diméthyle fumarate, le taux de cétones urinaires (1+ ou plus) était plus élevé chez les patients traités par diméthyle fumarate (45%) que chez ceux sous placebo (10%), sans qu'aucune conséquence clinique négative n'ait été observée pendant les essais cliniques.

Le taux de 1,25-dihydroxy-vitamine D a diminué chez les patients traités par diméthyle fumarate, comparé à ceux sous placebo (diminution du pourcentage médian, par rapport au pourcentage initial, à 2 ans respectivement de 25% versus 15%), alors que le taux d'hormone parathyroïdienne

(PTH) a augmenté chez les patients traités par diméthyle fumarate, par rapport à ceux sous placebo (augmentation du pourcentage médian, par rapport au pourcentage initial, à 2 ans respectivement de 29% versus 15%). Les valeurs moyennes de ces deux paramètres sont restées dans les limites de la normale.

Une augmentation transitoire du nombre moyen d'éosinophiles a été observée durant les deux premiers mois de traitement par diméthyle fumarate.

[...] ».

06 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Dès le diagnostic d'une SEP-RR établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme^{17,18}. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en 1^{ère} intention : les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY), l'acétate de glatiramère (COPAXONE), le tériflunomide (AUBAGIO), le diméthylfumarate (TECFIDERA), l'ozanimod (ZEPOSIA) ou le ponesimod (PONVORY). En cas de SEP-R active, l'ocrelizumab (OCREVUS) ou l'ofatumumpab (KESIMPTA) peuvent être utilisés en 1^{ère} intention. Le choix parmi ces traitements doit se faire en fonction du profil de tolérance des médicaments, des modes d'administration et des préférences des patients. Il convient également de prendre en compte le désir de grossesse¹⁹.

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie évaluée par la clinique et les critères IRM devient ou reste élevée malgré un traitement de fond de 1^{ère} ligne, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Les médicaments suivants peuvent être utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans ces formes très actives, selon les conditions définies par leur AMM et après concertation d'un centre de ressources et de compétences :

- Le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM restreinte aux formes très actives de SEP-RR, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie,
- Les anti-CD-20, ocrelizumab (OCREVUS) ou ofatumumab (KESIMPTA), peuvent également être utilisés dans les SEP-R très actives, s'ils n'ont pas été utilisés en 1^{ère} intention. Aucune donnée robuste n'a toutefois évalué leur efficacité et leur tolérance en alternative aux médicaments de 2^{ème} ligne ou en cas d'échec de ces produits,
- La cladribine (MAVENCLAD) indiquée dans les formes très-actives de SEP-R,
- La mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R (associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

Dans de rares cas, lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, un traitement par natalizumab ou fingolimod en 1^{ère} ligne thérapeutique peut être préconisé conformément aux AMM de ces spécialités. En revanche, l'utilisation de la mitoxantrone en 1^{ère} ligne ne doit pas être envisagée faute de données suffisante compte tenu de la fréquence des événements indésirables graves associés à ces médicaments. La stabilisation de la maladie sous l'un de ces traitements est estimée par le nombre et la gravité des poussées résiduelles ainsi que l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM. Il n'existe pas de donnée robuste évaluant l'intérêt de la poursuite au long cours de ces immunosuppresseurs puissants chez les patients stabilisés. Leur tolérance et leur efficacité sur la prévention du handicap à long terme restent à établir.

Place de VUMERITY (diroximel fumarate) dans la stratégie thérapeutique :

VUMERITY (diroximel fumarate) constitue, comme TECFIDERA (diméthyle fumarate), une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR.

¹⁷ American Academy of Neurology. Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. 2018.

¹⁸ Montalban X. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2018; 25: 215-37.

¹⁹ Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study – the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - London, 31 May 2001 CPMP/EWP/2330/99.

A noter que conformément au RCP²⁰, le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SEP et doit être débuté progressivement pour réduire la fréquence des bouffées congestives et des troubles gastro-intestinaux.

Compte-tenu du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une formule sanguine complète incluant une numération des lymphocytes doit être effectuée à l'instauration du traitement puis tous les 3 mois, ainsi qu'une IRM initiale de référence. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes évocateurs de LEMP. Il est également recommandé d'évaluer la fonction hépatique, avec un contrôle du taux de transaminases sériques, et la fonction rénale avant l'instauration du traitement, puis à 3 et 6 mois de traitement²¹, et ensuite tous les 6 à 12 mois²⁰, et également en présence de signes cliniques au cours du traitement.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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.

► La spécialité VUMERITY (diroximel fumarate) est un médicament 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 la SEP-RR.

► VUMERITY (diroximel fumarate) est une option thérapeutique de première intention dans les formes rémittentes-récurrentes de SEP.

Intérêt de santé publique :

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

La Commission considère que le service médical rendu par VUMERITY (diroximel fumarate) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

²⁰ RCP de VUMERITY (diroximel fumarate). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_fr.pdf (consulté en ligne le 18/01/2022).

²¹ Pour la fonction rénale uniquement.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités TECFIDERA (diméthyle fumarate).

07.3 Population cible

La population cible de VUMERITY (diroximel fumarate) correspond à l'ensemble des patients adultes atteints de forme rémittente-récurrente de SEP.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer l'incidence ou la prévalence de la SEP-RR n'a été retrouvée.

Le nombre de patients souffrant d'une SEP peut être estimé à l'aide du nombre de patients en Affection Longue Durée en 2019. La prévalence étant de 153/100 000²², et après extrapolation à la population française au 1^{er} janvier 2022 (soit 67 813 396 habitants)²³, on estime le nombre de personnes actuellement prises en charge pour une SEP en France à environ 103 754.

D'après les données de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) au 15 décembre 2020²⁴, les formes récurrentes-rémittentes représentent 54,8% des formes de la maladie, soit un nombre maximum de 56 857 de patients atteints de forme récurrente-rémittente de SEP (SEP-RR).

La population cible de VUMERITY (diroximel fumarate) est d'environ 56 900 patients.

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Comme pour les spécialités TECFIDERA (diméthylfumarate), la Commission sollicite le statut de médicament d'exception.

²² Assurance Maladie. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2019. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald-2019> (consulté en ligne le 13/12/2021).

²³ INSEE. Estimation de la population au 1er janvier 2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198#consulter> (consulté en ligne le 18/01/2022).

²⁴ OFSEP. Description de la cohorte OFSEP au 15 décembre 2020. Disponible sur : <http://www.ofsep.org/fr/la-cohorte-ofsep/descriptif-de-la-cohorte> (consulté en ligne le 18/01/2022).

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 01/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 16/02/2022
Présentations concernées	<u>VUMERITY 231, gélule gastro-résistante</u> Flacon de 120 gélules (CIP : 34009 302 416 8 4) Flacon de 360 gélules (3 x 120) (CIP : 34009 550 853 0 0)
Demandeur	BIOGEN
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament d'exception
Code ATC	L04AX09

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