

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

### **OZANIMOD (ZEPOSIA — CELGENE, UNE SOCIÉTÉ DE BRISTOL MYERS SQUIBB)**

Indication : Dans la prise en charge de la sclérose en plaques cyclique

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'ozanimod dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques cyclique afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques.

Version : 1.0  
Date de publication : Juin 2021  
Longueur du rapport : 9 pages

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'un tribunal de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

# OZANIMOD (ZEPOSIA — CELGENE, UNE ENTREPRISE DE BRISTOL MYERS SQUIBB)

Indication : Dans la prise en charge de la sclérose en plaques cyclique

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'ozanimod dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique (SPC) visant à diminuer la fréquence des exacerbations cliniques.

## Motifs de la recommandation

1. Deux essais contrôlés randomisés à double insu avec comparateur actif (RADIANCE, partie B, et SUNBEAM) démontrent que l'ozanimod à 1 mg est supérieur à l'interféron bêta-1a (IFNB-1a) pour réduire le taux de rechute annualisé (TRA). Cette constatation repose sur une réduction relative du TRA de 38 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 23 % à 49 %;  $P < 0,0001$ ) dans l'essai RADIANCE, partie B, et sur une réduction relative de 48 % (IC à 95 % de 34 % à 60 %;  $P < 0,0001$ ) dans l'essai SUNBEAM. Cependant, l'analyse combinée des deux études pour ce qui est du délai d'aggravation de l'incapacité (définie comme étant une détérioration durable d'au moins un point à l'échelle étendue du statut d'invalidité [EDSS]), confirmée après trois et six mois ne démontre pas de différence statistiquement significative entre l'ozanimod à 1 mg et l'IFNB-1a. Les rapports des risques instantanés (RRI) des différences intergroupes pour ce qui est du délai avant l'aggravation de l'incapacité confirmée après trois et six mois sont respectivement de 0,95 (IC à 95 % de 0,68 à 1,33;  $P = 0,765$ ) et de 1,41 (IC à 95 % de 0,92 à 2,17;  $P = 0,112$ ). Par rapport aux patients des groupes recevant l'IFNB-1a, ceux des groupes recevant l'ozanimod présentent moins de lésions cérébrales rehaussées par le gadolinium (Gd) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et moins de lésions cérébrales hyperintenses en T2 nouvelles ou d'expansion récente à l'IRM par année comparativement aux valeurs de départ, et ce, dans les deux études; cependant, on déplore une grande quantité de données manquantes sur ces critères d'évaluation (24 % des données étaient manquantes dans l'essai RADIANCE, partie B, et 14 % dans l'essai SUNBEAM), ce qui augmente l'incertitude entourant les bénéfices cliniques de l'ozanimod comparativement à ceux de l'IFNB-1a.
2. Il manque de données probantes pour déterminer si l'ozanimod offre des bénéfices cliniques significatifs comparativement aux autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie contre la SPC. Aucune donnée probante comparant directement l'ozanimod à 1 mg à des médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie autres que l'IFNB-1a n'ont été repérées; cependant, l'IFNB-1a n'est plus une option de traitement couramment utilisée en pratique clinique, en partie en raison de son efficacité modeste, ce qui limite la portée des résultats obtenus dans les deux essais retenus. En outre, les limites associées à la comparaison indirecte fournie par le promoteur et examinée par l'ACMTS empêchent de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ozanimod par rapport à d'autres médicaments modificateurs de la maladie dans le contexte de la SPC, étant donné l'importante hétérogénéité des essais cliniques retenus (études de différentes phases, insu, critères diagnostiques, date de publication, durée moyenne de la maladie).
3. Étant donné l'incertitude entourant l'efficacité clinique de l'ozanimod comparativement à celle d'autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie, le rapport coût/efficacité du médicament à l'étude est éminemment incertain. Le CCCEM remarque que cette constatation est mise en évidence par la réanalyse de l'ACMTS, où, dans certains cas, l'ozanimod n'est rentable à aucun prix à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

## Points de discussion

- La SPC est une maladie chronique gravement débilitante. Le CCCEM se penche sur les nombreux besoins thérapeutiques non comblés chez les patients atteints de cette maladie. Malgré le fait que des médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie autres que les interférons, notamment quatre autres traitements oraux, soient actuellement utilisés dans le traitement de la SPC, il demeure un besoin non comblé de médicament qui maîtriserait efficacement les symptômes de sclérose en plaques (SP) et retarderait ou freinerait la progression de l'incapacité, tout en s'accompagnant d'effets indésirables minimes. Cependant, le CCCEM n'a pas pu confirmer que l'ozanimod répondrait bel et bien à ce besoin, en partie en raison de l'incertitude de l'importance du bénéfice de l'ozanimod pour retarder la progression de l'incapacité.
- Les essais RADIANCE, partie B, et SUNBEAM se penchent sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), à l'aide des scores sommaires mental et physique du MSQOL-54 (questionnaire sur la qualité de vie en contexte de sclérose en plaques). Le

CCEM discute du fait que le bénéfice potentiel de l'ozanimod sur le plan de la QVLS demeure inconnu, principalement parce que le MSQOL-54 ne faisait pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique.

## Contexte

L'ozanimod a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement des patients atteints de SPC afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques. L'ozanimod est un modulateur du récepteur de la sphingosine 1-phosphate (S1P). Il s'administre par voie orale et est offert en gélules de 0,23 mg, de 0,46 mg et de 0,92 mg de chlorhydrate d'ozanimod. Le protocole d'amorce et d'augmentation de la dose recommandé par Santé Canada est de commencer par 0,23 mg une fois par jour durant quatre jours, puis de passer à 0,46 mg une fois par jour jusqu'au jour 7. À partir du jour 8, le patient prend la dose d'entretien, soit 0,92 mg une fois par jour.

## Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique des essais cliniques randomisés portant sur l'ozanimod, une métaanalyse en réseau présentée par le promoteur, une comparaison indirecte ajustée par appariement repérée dans le cadre d'une analyse documentaire, et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également tenu compte des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la SPC et des observations d'un groupe de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

## Résumé des observations de patients

L'ACMTS a reçu dans le cadre de cet examen un exposé des observations des patients présenté par un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de la sclérose en plaques; les points de vue des patients ont été recueillis par l'entremise d'un sondage en ligne. Voici le résumé des principales observations du groupe :

- La SP est caractérisée par des symptômes qui minent la qualité de vie des patients, notamment la fatigue, la déambulation difficile, la déficience visuelle, les troubles cognitifs, la dépression, les troubles vésicaux et la douleur. Les patients peuvent également présenter des problèmes d'équilibre, une dysfonction sexuelle, de la spasticité, des tremblements, une faiblesse ainsi que des difficultés d'élocution et de déglutition.
- Selon la nature et la gravité des symptômes, la qualité de vie des personnes atteintes peut être fortement affectée. La SP engendre des problèmes sur le plan de l'emploi : de nombreux patients sont incapables de conserver ou d'occuper un emploi en raison de rechutes, de symptômes, d'effets secondaires des médicaments ou de l'aggravation de l'incapacité.
- Les patients insistent sur l'importance d'avoir accès à des traitements qui maîtrisent efficacement les symptômes de SP, s'accompagnent d'effets indésirables minimes et ont peu d'effets néfastes sur la qualité de vie. Bien qu'une vaste gamme de médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie soit actuellement offerte, certains patients sont toujours aux prises avec une réponse thérapeutique inadéquate et avec d'importants effets indésirables.
- Les patients jugent très important d'avoir le choix de la modalité d'administration, du schéma posologique, du profil d'effets secondaires et du degré de suivi thérapeutique associés aux médicaments, en fonction de leur mode de vie et de leurs préférences personnelles.

## Essais cliniques

La revue systématique réalisée par l'ACMTS porte sur deux essais (RADIANCE, partie B, N = 1 320; et SUNBEAM, N = 1 346). Il s'agit de deux essais contrôlés randomisés de phase III, avec comparateur actif, multicentriques, menés à double insu, avec double placebo, à groupes parallèles. Ils visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ozanimod dans le traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes de SP. La principale différence entre les deux essais est la durée du traitement, qui est de 24 mois dans l'essai RADIANCE, partie B, et d'environ 22 mois et moins (durée moyenne = 13,6 mois) dans l'essai SUNBEAM, où le traitement se poursuivait jusqu'à ce que tous les patients aient reçu au moins 12 mois de traitement. Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1:1 dans trois groupes recevant soit l'ozanimod à 1 mg une fois par jour par voie orale, soit l'ozanimod à 0,5 mg une fois par jour par voie orale, soit l'IFNB-1a à 30 µg une fois par semaine par voie intramusculaire, selon un protocole d'étude à double placebo. L'objectif premier des deux études était d'évaluer si l'efficacité clinique de l'ozanimod est

supérieure à celle de l'IFNB-1a en ce qui concerne la réduction du taux de rechutes cliniques, d'après le TRA chez les patients atteints d'une forme récurrente de SP.

Une limite importante dans les deux essais est le taux d'abandon différentiel, les patients étant plus nombreux à cesser l'étude dans les groupes recevant l'IFNB-1a que dans ceux recevant l'ozanimod à 1 mg : dans l'essai RADIANCE, partie B, les taux d'abandon étaient de 10,4 % parmi les patients recevant l'ozanimod et de 15,1 % parmi ceux recevant l'IFNB-1a, et dans l'essai SUNBEAM, ils étaient respectivement de 6,5 % et de 8,0 %. Cette différence entre les groupes d'intervention pourrait être un signe qu'il y a eu perte de l'insu, ou que des événements sont survenus après la répartition aléatoire, ce qui aurait influé sur le taux d'abandon. La réduction apparente du nombre de lésions dans les groupes ozanimod par rapport aux groupes IFNB-1a ne reflète pas la totalité de la population en intention de traiter, étant donné la quantité de données manquantes (24 % dans l'essai RADIANCE, partie B, et 14 % dans l'essai SUNBEAM); l'analyse pourrait donc comporter un biais. Les deux études sont principalement menées dans des centres d'Europe orientale, et leurs participants sont presque tous de race blanche. Elles comptent peu de centres nord-américains, et on ne note qu'un patient canadien, d'un centre.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici : critères d'évaluation liés aux rechutes, résultats d'imagerie, QVLS, mobilité et progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal de l'essai RADIANCE, partie B, est le TRA confirmé à la fin du 24<sup>e</sup> mois; celui de l'essai SUNBEAM est le TRA durant la période de traitement.

- La fréquence des rechutes est rapportée sous forme d'un TRA reposant sur le nombre de rechutes confirmées. Une rechute est définie comme étant l'apparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques attribuables à la SP qui persistent au moins 24 heures, ne sont pas attribuables à des facteurs de confusion cliniques, et sont précédés par une période de relative stabilité ou d'amélioration de l'état neurologique de 30 jours ou plus. La rechute clinique est confirmée par le chercheur traitant lorsqu'elle est accompagnée d'une aggravation neurologique objective, selon l'évolution du score à l'EDSS.
- L'IRM permet d'obtenir des mesures sensibles et quantitatives de l'activité de la SP. Bien qu'aucune évaluation d'IRM unique ne soit acceptée comme mesure prédictive de la maladie clinique, certains critères d'évaluation clés utilisés dans les études sur la SP sont des indicateurs pour des aspects de la maladie, comme l'inflammation active (lésions cérébrales rehaussées par le Gd en T1) et l'accumulation du fardeau de la maladie (p. ex. lésions cérébrales hyperintenses en T2), qui sont associées à l'activité clinique et à l'incapacité. En contexte de SP, les lésions cérébrales hyperintenses en T2 à l'IRM révèlent des processus divers, p. ex. l'œdème, l'inflammation, la démyélinisation, la perte axonale et la gliose, qui reflètent le fardeau global de la maladie. Une augmentation de ces lésions est associée à une augmentation de l'atrophie cérébrale. Toujours en contexte de SP, le rehaussement au Gd représente la fuite de Gd dans l'espace périvasculaire résultant d'une rupture locale dans la barrière hématoencéphalique causée par l'inflammation. Les changements au volume cérébral sont une mesure cumulative de l'activité de la maladie. Le nombre de lésions en T2 nouvelles ou agrandies après 12 mois et 24 mois sont des critères d'évaluation secondaires importants des essais SUNBEAM et RADIANCE, partie B, respectivement. Le nombre de lésions rehaussées par le Gd au 12<sup>e</sup> mois (essai SUNBEAM) et au 24<sup>e</sup> mois (essai RADIANCE, partie B) est aussi un critère d'évaluation secondaire important. Parmi les autres critères d'évaluation secondaires, mentionnons la proportion de patients ne présentant aucune lésion rehaussée par le Gd, la proportion de patients ne présentant pas de lésions en T2 nouvelles ou agrandies, et le changement en pourcentage dans le volume cérébral normalisé (atrophie) à l'IRM cérébrale par rapport au début de l'étude, tous ces résultats étant mesurés au 12<sup>e</sup> mois dans l'essai SUNBEAM et au 24<sup>e</sup> mois dans l'essai RADIANCE, partie B.
- La QVLS est évaluée à l'aide du questionnaire MSQOL-54. Il s'agit d'un outil d'autodéclaration de la qualité de vie propre à la SP, qui contient 12 sous-échelles, 2 scores sommaires et 2 mesures à un seul item. Les sous-échelles portent sur la capacité physique fonctionnelle, la limitation dans les rôles – physique, la limitation dans les rôles – émotionnelle, la douleur, le bien-être émotionnel, l'énergie, les perceptions quant à la santé, le fonctionnement social, la fonction cognitive, la détresse relativement à la santé, la qualité de vie globale et la fonction sexuelle; les mesures à un seul item portent sur la satisfaction à l'égard de la fonction sexuelle et de l'évolution de l'état de santé. Il n'existe pas de score global unique au MSQOL-54, mais plutôt deux scores sommaires, portant sur la santé physique et mentale, découlant d'une combinaison pondérée des scores aux différentes échelles. Les scores sommaires vont de 0 à 100, un score élevé reflétant une amélioration de la qualité de vie. L'évolution du score au MSQOL-54 est aussi un critère d'évaluation secondaire; elle est mesurée du début de l'étude au 12<sup>e</sup> mois dans l'essai SUNBEAM, et du début de l'étude au 24<sup>e</sup> mois dans l'essai RADIANCE, partie B.
- La mobilité est évaluée à l'aide du score composite de la sclérose en plaques MSFC. Ce score comprend trois composantes évaluant différentes dimensions cliniques : bras (test des neuf trous [9-HPT, pour *9-Hole Peg Test*] : le temps nécessaire pour

insérer et retirer 9 piquets), jambes (marche chronométrée de 25 pieds [T25-FW, pour *Timed 25-Foot Walk*] : le temps nécessaire pour marcher 25 pieds, ou 7,6 m) et cognition (test d'additions PASAT [pour *Paced Auditory Serial Addition Test*] : le nombre total d'additions effectuées correctement). Pour les tests 9HPT et T25-FW, un résultat supérieur dénote une détérioration de l'état du patient par rapport au début de l'étude; pour le test PASAT, un résultat supérieur dénote une amélioration.

- Le délai d'aggravation de l'incapacité, défini comme étant une détérioration soutenue du score à l'EDSS de 1,0 point ou plus, est confirmé après trois et six mois.

## Efficacité

Dans l'essai RADIANCE, partie B, les TRA ajustés sont de 0,17 (IC à 95 % de 0,14 à 0,21) chez les patients du groupe recevant l'ozanimod à 1 mg et de 0,28 (IC à 95 % de 0,23 à 0,32) chez ceux du groupe recevant l'IFNB-1a. Ces résultats correspondent à une réduction relative de 37,66 % (IC à 95 % de 23,22 % à 49,39 %;  $P < 0,0001$ ) en faveur de l'ozanimod. De même, dans l'essai SUNBEAM, les TRA ajustés sont respectivement de 0,18 (IC à 95 % de 0,14 à 0,24) et de 0,35 (IC à 95 % de 0,28 à 0,44), ce qui correspond à une réduction relative de 48,21 % (IC à 95 % de 33,70 % à 59,55 %;  $P < 0,0001$ ), toujours en faveur de l'ozanimod. Cette réduction est considérée comme étant d'importance clinique par le clinicien expert consulté par l'ACMTS.

Le nombre de lésions cérébrales hyperintenses en T2 nouvelles ou agrandies à l'IRM et le nombre de lésions cérébrales rehaussées par le Gd à l'IRM sont inclus dans les essais pivots à titre de critères d'évaluation secondaires importants, et font partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. L'ozanimod à 1 mg s'avère supérieur à l'IFNB-1a en ce qui a trait au nombre de lésions cérébrales hyperintenses en T2 nouvelles ou agrandies à l'IRM, la réduction en pourcentage à cet égard étant de 42,35 % (IC à 95 % de 28,58 % à 53,47 %;  $P < 0,0001$ ) dans l'essai RADIANCE, partie B, et de 48,33 % (IC à 95 % de 37,47 % à 57,30 %;  $P < 0,0001$ ) dans l'essai SUNBEAM. De même, l'ozanimod à 1 mg est supérieur à l'IFNB-1a pour ce qui est du nombre de lésions cérébrales rehaussées par le Gd à l'IRM, la réduction en pourcentage étant de 52,94 % (IC à 95 % de 27,53 % à 69,45 %;  $P = 0,0006$ ) dans l'essai RADIANCE, partie B, et de 62,97 % (IC à 95 % de 46,41 % à 74,42 %;  $P < 0,0001$ ) dans l'essai SUNBEAM. Bien que l'ozanimod soit associé à une réduction statistiquement significative du nombre de lésions par rapport à l'IFNB-1a, la quantité de données manquantes (24 % dans l'essai RADIANCE, partie B, et 14 % dans l'essai SUNBEAM) signifie que les estimations quant aux nombres de lésions et aux valeurs de  $p$  sont incertaines; l'analyse pourrait donc comporter un biais.

Dans l'essai RADIANCE, partie B, la différence intergroupe quant au score sommaire composite de la santé physique est de 1,35 (IC à 95 % de -0,25 à 2,94;  $P = 0,098$ ); quant au score sommaire composite de la santé mentale, cette différence est de 0,38 (IC à 95 % de -1,55 à 2,31;  $P = 0,699$ ). Dans l'essai SUNBEAM, l'ozanimod est supérieur à l'IFNB-1a en ce qui a trait au score sommaire composite de la santé physique du MSQOL-54 au 12<sup>e</sup> mois, la différence intergroupe étant de 1,64 (IC à 95 % de 0,10 à 3,18;  $P$  nominal = 0,036), ce qui est supérieur à la différence minimale d'importance, estimée à 1,5. Cependant, les résultats au MSQOL-54 ne faisaient pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. Toujours dans l'essai SUNBEAM, la différence intergroupe pour le score sommaire composite de la santé mentale est de 0,36 (IC à 95 % de -1,52 à 2,23;  $P = 0,710$ ).

Dans les deux études retenues, il n'y a pas de différence entre les groupes d'intervention quant aux résultats au MSFC, au T25-FW ou au 9-HPT.

L'analyse combinée des essais RADIANCE, partie B, et SUNBEAM concernant le délai d'aggravation de l'incapacité ne démontre pas de différence statistiquement significative entre l'ozanimod à 1 mg et l'IFNB-1a; les RRI pour la différence intergroupe quant au délai d'aggravation confirmée après trois et après six mois sont respectivement de 0,95 (IC à 95 % de 0,68 à 1,33;  $P = 0,765$ ) et de 1,41 (IC à 95 % de 0,92 à 2,17;  $P = 0,112$ ).

## Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai RADIANCE, partie B, la majorité des patients font état d'au moins un évènement indésirable apparu au traitement (EIAT), soit 324 patients (74,7 %) du groupe recevant l'ozanimod à 1 mg et 365 patients (83,0 %) de celui recevant l'IFNB-1a. Dans l'essai SUNBEAM, 268 patients (59,8 %) du groupe recevant l'ozanimod à 1 mg et 336 patients (75,5 %) de celui recevant l'IFNB-1a ont connu au moins un EIAT. Dans les deux études, le syndrome pseudogrippal, les infections des voies respiratoires supérieures et la pyrexie sont plus souvent signalées par les patients recevant l'IFNB-1a (pourcentages respectifs : 48,9 % à 51,0 %; 4,4 % à 8,4 %; 6,3 % à 6,4 %) que par ceux recevant l'ozanimod (pourcentages respectifs : 3,8 % à 6,2 %; 4,0 % à 7,8 %; 1,1 % à 2,5 %).

L'incidence globale supérieure des événements indésirables (EI) dans les groupes IFNB-1a par rapport aux groupes ozanimod pourrait s'expliquer par la prédominance des cas de syndrome pseudogrippal et de pyrexie.

Dans l'essai RADIANCE, partie B, des événements indésirables graves (EIG) ont été signalés par 28 patients (6,5 %) du groupe ozanimod à 1 mg et 28 patients (6,4 %) du groupe IFNB-1a. Dans l'essai SUNBEAM, des EIG ont été signalés par 13 patients (2,9 %) du groupe ozanimod et 11 patients (2,5 %) du groupe IFNB-1a. Dans l'essai RADIANCE, partie B, les EIG suivants sont survenus chez plus d'un patient de l'un ou l'autre des groupes : appendicite (ozanimod à 1 mg : n = 2; 0,5 %; IFNB-1a : n = 2; 0,5 %) et kyste de l'ovaire (ozanimod à 1 mg : n = 2; 0,5 %; IFNB-1a : n = 0). Dans l'essai SUNBEAM, aucun EIG n'est survenu chez plus d'un patient dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

La proportion de patients ayant cessé leur traitement pour cause d'EI est également faible, soit entre 2,9 % et 4,1 % des patients des deux essais pivots; cette proportion est semblable dans les différents groupes de chaque essai.

Aucun patient n'est décédé au cours de l'essai SUNBEAM. Durant l'essai RADIANCE, partie B, une personne du groupe ozanimod à 1 mg est décédée des suites d'une insuffisance rénale chronique.

Les EI d'intérêt particulier étaient rares. Les seuls événements survenus chez plus d'une personne durant l'essai RADIANCE, partie B, sont l'élévation de l'alanine aminotransférase chez 6 patients (1,4 %) du groupe ozanimod à 1 mg et 8 patients (1,8 %) du groupe IFNB-1a, l'élévation de l'aspartate aminotransférase chez 5 patients (1,1 %) du groupe IFNB-1a, l'élévation des transaminases chez 2 patients (0,5 %) du groupe ozanimod, l'élévation de la tension artérielle chez 3 patients (0,7 %) du groupe ozanimod, et l'œdème maculaire chez 2 patients (0,5 %) du groupe IFNB-1a. Dans l'essai SUNBEAM, les événements suivants sont survenus chez plus d'un patient : l'élévation de l'alanine aminotransférase, touchant 3 patients (0,7 %) du groupe ozanimod, et l'élévation de la tension artérielle, touchant 4 patients (0,9 %) du groupe recevant l'ozanimod.

## Comparaisons de traitements indirectes

Deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) ont été repérées, examinées et évaluées d'un œil critique : une présentée et commandée par le promoteur, et une extraite de la documentation publiée. La CTI présentée par le promoteur comprend une revue systématique et une métaanalyse en réseau bayésienne évaluant l'efficacité et l'innocuité cliniques relatives de l'ozanimod à 1 mg par rapport à celles d'autres traitements contre la SPC chez des adultes. La CTI publiée emploie un protocole de comparaison indirecte ajustée par appariement pour comparer l'ozanimod au fingolimod chez des patients atteints de SPC, utilisant les données individuelles des patients des essais RADIANCE-B et SUNBEAM pour appairer les patients à ceux des essais portant sur le comparateur.

La CTI présentée par le promoteur indique que l'ozanimod est plus efficace que les interférons, l'acétate de glatiramère et le tériflunomide pour réduire le TRA, et qu'il est moins efficace que l'ocrelizumab, l'alemtuzumab et le natalizumab. En ce qui concerne l'aggravation de l'incapacité confirmée à la 12<sup>e</sup> semaine, il n'y a pas de différence entre l'ozanimod et les traitements compris dans le réseau, sauf l'alemtuzumab et l'ocrelizumab, qui semblent supérieurs à l'ozanimod. Pour l'aggravation de l'incapacité confirmée à la 24<sup>e</sup> semaine, Betaseron, la cladribine, l'alemtuzumab, le natalizumab et l'ocrelizumab sont supérieurs à l'ozanimod. En matière d'EIG, l'ozanimod n'est ni meilleur ni pire que les autres traitements. Cependant, l'analyse révèle qu'il serait associé à une probabilité d'EI semblable ou inférieure à celle de l'IFNB-1a, de l'acétate de glatiramère, de l'IFNB-1a pégylé, du fumarate de diméthyle et de l'alemtuzumab. Toutefois, le degré auquel les diverses sources d'hétérogénéité ont été prises en compte empêche de tirer des conclusions fermes sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ozanimod : les études retenues dans l'analyse présentent une hétérogénéité clinique découlant des différentes phases d'essais, du type d'insu, des critères diagnostiques, des dates de publication et de la durée moyenne de la maladie. En outre, les définitions de la « rechute » et de la « progression de la maladie » ne sont pas précisées; ainsi, il est impossible de savoir si elles concordent d'une étude à l'autre.

La comparaison indirecte ajustée par appariement publiée indique que l'ozanimod et le fingolimod ont un effet comparable pour réduire le TRA et la proportion de patients ayant une aggravation confirmée de l'incapacité. Par ailleurs, l'ozanimod serait associé à un risque réduit d'EI sur un suivi d'un et de deux ans comparativement au fingolimod. Toutefois, les résultats de cette comparaison comportent une incertitude considérable. On ne peut donc en tirer de conclusion ferme.

## Cout et rapport cout/efficacité

L'ozanimod est offert en gélules à prise orale de 0,23 mg, de 0,46 mg et de 0,92 mg. La dose quotidienne recommandée est de 0,23 mg les quatre premiers jours, puis de 0,46 mg les jours 5 à 7, et de 0,92 mg par la suite. Au cout de 68,49 \$ la gélule, quelle que soit la teneur, le cout annuel du traitement est de 25 017 \$ par patient.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité reposant sur un modèle de Markov multiétats à cohortes qui simule l'évolution de la SPC chez les patients recevant un traitement par l'ozanimod par rapport à l'évolution chez ceux recevant d'autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie comme l'ocrelizumab, l'IFNB-1a (Avonex, Rebif), l'IFNB-1b (Betaseron, Extavia), l'IFNB-1a pégylé (Plegridy), l'acétate de glatiramère (Copaxone, Glatect), le tétriflunomide, le fumarate de diméthyle, le natalizumab, la cladribine, le fingolimod (Gilenya et générique) et l'alemtuzumab. Le modèle repose sur le passage des patients entre divers états déterminés par le score à l'EDSS (0 à 9) et par le type de SP, soit SPC ou sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS), et comprend également l'état décès. Le modèle compte donc 21 états (10 états pour la SPC, 10 pour la SPPS, et l'état décès). Les patients atteints de SPC entrent dans le modèle à l'état reflétant la SPC et un score de 0 à 5 à l'échelle EDSS. À chaque cycle, les patients peuvent passer d'un état à un autre à l'échelle EDSS, passer de la SPC à la SPPS, ou passer à l'état de décès, sans retour. L'efficacité du traitement repose sur le TRA et la progression de la maladie, qui sont tirés d'une CTI présentée par le promoteur. L'analyse adopte le point de vue d'un payeur de soins de santé du secteur public et est menée sur un horizon temporel de 25 ans, selon des cycles d'un an, avec corrections de mi-cycle appliquées aux estimations d'années de vie et d'années de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le promoteur est plus optimiste que sa CTI en ce qui concerne l'efficacité clinique de l'ozanimod sur le plan de la progression de la maladie. L'ACMTS s'est servie des estimations de la CTI dans sa réanalyse.
- Le promoteur adopte un horizon temporel de 25 ans, qui avait pour but, soutient-on, d'atténuer l'incertitude entourant la durée de l'effet thérapeutique. Or, pour tenir compte de l'effet de la durée du traitement, il est plus approprié d'appliquer une diminution de l'efficacité du traitement.
- L'analyse n'inclut pas le traitement symptomatique optimal (TSO) à titre de comparateur. Les lignes directrices de l'ACMTS recommandent d'inclure le TSO lorsqu'une nouvelle technologie n'a pas été pleinement adoptée par les décideurs, ou si les nouvelles technologies présentent une valeur incertaine (ou faible). Cette exigence concorde également avec les examens menés antérieurement par l'ACMTS sur des traitements contre la SP.

L'analyse de référence de l'ACMTS applique une diminution de l'effet du traitement, utilise les estimations de l'effet tirées de la CTI, et inclut le TSO à titre de comparateur. L'ACMTS constate que l'ozanimod est associé à des bénéfices moindres (moins d'AVAQ) que tous les traitements actifs actuels. Même si son prix était réduit substantiellement, l'ozanimod ne serait pas considéré comme un traitement rentable, étant donné qu'aucune économie ne pourrait compenser la réduction du gain d'AVAQ au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Si le remboursement était limité au traitement de première intention, l'ozanimod pourrait être une option rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ, malgré le fait qu'il procure des bienfaits (AVAQ) moindres que ceux d'autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie, mais seulement si son prix était considérablement réduit (de 77 %).

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 20 janvier 2021

### Absences

Aucune.

### Conflits d'intérêts

Aucun.

## Réunion du 16 juin 2021 (reconsidération)

### Absences

Trois membres sont absents.

### Conflits d'intérêts

Aucun.