



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### FAMPRIDINE

(Fampyra – Biogen Idec Canada Inc.)

**Indication : sclérose en plaques, amélioration de la capacité de marche**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que la fampridine ne soit pas inscrite sur la liste des médicaments assurés.

#### Motifs de la recommandation :

1. Selon deux essais cliniques randomisés et comparatifs (ECR) à double insu chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) qui présentent une altération de la marche, les groupes sous fampridine ont rapporté des améliorations significatives au niveau de la vitesse de marche en comparaison au placebo. Néanmoins, aucune différence entre les deux groupes de traitement en ce qui a trait à la qualité de vie n'a été décelée.
2. L'analyse coût-utilité du fabricant se base sur un rapport présumé entre les améliorations de la vitesse de marche et les gains d'utilité qui serait surestimé. Vu les limites de l'analyse coût-utilité du fabricant, le PCEM estime qu'en comparaison aux soins de soutien, le coût additionnel par QALY (soit année de vie pondérée par la qualité) varie entre 54 000 dollars et 500 000 dollars, mais le CCEM souligne que cette hypothèse serait plus proche des 500 000 dollars par QALY.

#### Contexte :

La fampridine est indiquée par Santé Canada pour l'amélioration de la marche chez les adultes atteints de la SEP qui présentent une altération de la marche (un score à l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke [EDSS] entre 3,5 et 7). La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques. Ce médicament est disponible en comprimés de 10 mg à libération prolongée et la dose approuvée par Santé Canada est le 10 mg deux fois par jour. La monographie de produit indique que le traitement doit être prescrit pour une période initiale de 4 semaines au maximum, et qu'il faut vérifier si la démarche du patient s'est améliorée pendant cette période.

#### Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu sur la fampridine, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et de l'information soumise par un groupe de patients à propos des résultats d'importance aux yeux des personnes atteints de la SEP. Le fabricant a soumis un prix confidentiel pour fampridine.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 19 septembre 2012; Réexamen du CCEM – le 21 novembre 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 28 novembre 2012

© ACMTS, 2012

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique couvre trois ECR à double insu menés auprès de patients atteints de SEP qui présentent une altération de la marche. L'étude MS-F202 (n = 206) est un essai de phase 2 portant sur plusieurs doses ayant randomisé les patients à la fampridine (10 mg, 15 mg ou 20 mg) ou au placebo, tous deux fois par jour. Les études MS-F203 (n = 301) et MS-F204 (n = 239) sont des essais de phase 3 de conception similaire ayant randomisé les patients à la fampridine à 10 mg ou au placebo deux fois par jour ; les durées d'études ont été de 14 et 9 semaines respectivement.

Au moment de leur inclusion aux études MS-F203 et MS-F204, les patients avaient la capacité de parcourir une distance de 25 pieds (environ 8 mètres) en marchant, à l'intérieur d'une période de 8 à 45 secondes. Les patients avec des temps de marche plus longs ont été exclus, limitant ainsi l'applicabilité des résultats à ces patients.

La fréquence d'arrêt prématuré du traitement a été similaire entre la fampridine et le placebo dans les études MS-F202 et MS-F204 (échelle de 3,8 % à 5,8 %). Dans l'étude MS-F203, le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été plus important chez le groupe sous fampridine en comparaison au placebo (soit 6,6 % contre 1,4 %).

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la vitesse de marche (selon l'évaluation T25FW), l'impact, rapporté par le patient, de la SEP sur la capacité à marcher, la force musculaire et la spasticité, les effets indésirables graves, les effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables. Le principal critère d'évaluation dans les études MS-F203 et MS-F204 a été le taux de réponse à l'évaluation T25FW. Le principal critère d'évaluation dans l'étude a été la variation de la vitesse de marche selon l'évaluation T25FW.

L'évaluation T25FW exige au patient de parcourir une distance de 25 pieds (environ 8 mètres) en marchant aussi vite que possible ; les appareils fonctionnels (soit des cannes, des béquilles ou des ambulateurs) ont été permis. Dans les études MS-F203 et MS-F204, la réponse a été définie comme étant un patient qui a une vitesse de marche plus rapide pendant au moins trois visites durant la période de traitement à double insu en comparaison à la vitesse maximale lors de toute visite avant ou après le traitement. Une variation d'au moins 20 % du score T25FW est souvent citée comme la différence minimale d'importance clinique pour le patient atteint de SEP.

L'échelle de marche à 12 items (soit MSWS-12) est un questionnaire rapporté par le patient. Le score varie entre 0 et 100 et un score plus élevé indique que la SEP pèse plus lourdement sur la capacité de marche de la personne. Une étude parrainée par le fabricant laisse penser que la différence minimale d'importance clinique pour la MSWS-12 serait de 6,2 points. En outre, l'évaluation du patient de l'effet du traitement sur son bien-être physique a été menée selon l'échelle Subject Global Impression (SGI).

L'évaluation de la force musculaire a été effectuée par le biais du « Lower Extremity Manual Muscle Test » (LEMMT ou le test manuel de la force musculaire des membres inférieurs) et la spasticité musculaire selon l'échelle Ashworth ; la différence minimale d'importance clinique pour ces échelles n'a pas été établie pour les patients atteints de SEP.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 19 septembre 2012; Réexamen du CCEM – le 21 novembre 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 28 novembre 2012

© ACMTS, 2012

## Résultats

### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Les études MS-F203 et MS-F204 ont rapporté des différences statistiquement significatives au niveau de la vitesse de marche en faveur de la fampridine en comparaison au placebo ; la différence moyenne étant de 1,19 pied par seconde et 0,12 pied par seconde respectivement. Dans l'étude MS-F202, la différence relative à la vitesse de marche n'a pas été statistiquement significative entre les groupes de traitement.
- Dans les études MS-F203 et MS-F204, le pourcentage de patients atteignant une amélioration de la vitesse de marche d'au moins 20 % a été statistiquement plus important chez le groupe sous fampridine que celui du placebo : 31,7 % contre 11,1 % et 34,5 % contre 15,3 % respectivement. Aucune différence statistiquement significative n'a été décelée entre les traitements dans l'étude MS-F202.
- Dans l'étude MS-F204, en comparaison au placebo, l'amélioration du score MSWS-12 a été statistiquement plus importante chez les patients sous fampridine, mais cela n'a pas été le cas dans l'étude MS-F203 où l'amélioration moyenne du score MSWS-12 n'a pas dépassé la différence minimale d'importance clinique dans l'ensemble des groupes de traitements. Aucune différence statistiquement significative entre les traitements n'a été rapportée dans l'étude MS-F202.
- En ce qui concerne les modifications du score SGI, il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes de traitement dans l'ensemble des essais.
- Dans les études MS-F203 et MS-F204, en comparaison au placebo, les patients sous fampridine n'ont vu une amélioration statistiquement significative des scores de spasticité Ashworth, mais non pas dans l'étude MS-F202. D'ailleurs, dans les études MS-F203 et MS-F204, les patients sous fampridine ont vu une amélioration statistiquement significative au niveau du score LEMMT, mais cela n'a pas été le cas dans l'étude MS-F204. L'importance clinique des différences observées entre les traitements au niveau des scores Ashworth et LEMMT demeure incertaine.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- En comparaison au placebo, le pourcentage de patients ayant connu un événement indésirable grave a été plus élevé chez les groupes sous fampridine dans les études MS-F203 et MS-F204, soit 7,0 % contre 0 % et 4,2 % contre 2,5 % respectivement. Dans l'étude MS-F202, le pourcentage de patients subissant un événement indésirable grave a été de 4,3 % chez le groupe sous placebo et de 0% pour le groupe sous fampridine.
- Dans les études MS-F203 et MS-F204, les effets indésirables les plus courants chez les groupes sous fampridine en comparaison au placebo comprennent l'infection urinaire, l'insomnie, les étourdissements, la nausée, la douleur dorsale et le trouble de l'équilibre.
- Dans l'étude MS-F203, il y a eu huit abandons en raison d'effets indésirables chez le groupe sous fampridine (soit 3,5%) en comparaison au groupe sous placebo. Dans l'étude MS-F204, il y a eu trois abandons en raison d'effets indésirables (soit 2,5 %) du groupe sous fampridine et quatre du groupe sous placebo (3,4 %). Dans l'étude MS-F202, il y avait un abandon en raison d'effets indésirables du groupe sous placebo et aucun abandon du groupe sous fampridine à 10 mg.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a soumis une analyse de coût-utilité comparant la fampridine aux soins de soutien (soit la physiothérapie et les programmes d'exercice) pour le traitement symptomatique de la marche chez les adultes atteints de SEP ayant un niveau d'altération de marche sur l'échelle EDSS entre 3,5 et 7, sur une période de quatre ans. L'analyse a été fondée sur le modèle Markov qui prévoit la transition des patients entre 15 états définis par le niveau EDSS, la mort étant l'état final. Les probabilités de transition ont été obtenues de la documentation et les taux de mortalité des tableaux de vie de Statistique Canada. L'utilité liée à la santé associée à chaque état a été dérivée d'une série de régressions linéaires fondée sur une approche indirecte à la quantification de l'association entre la vitesse de marche et l'utilité, la vitesse de marche étant dérivée des essais sur fampridine et les valeurs d'utilité obtenues d'une étude canadienne. Le fabricant soutient l'hypothèse que le coût additionnel par QALY (année de vie pondérée par la qualité) de fampridine en comparaison aux soins de soutien est de 30 000 de dollars.

Le PCEM a souligné un certain nombre de limites avec l'analyse du fabricant. Le fabricant a établi une association entre la vitesse de marche et les valeurs d'utilité par des méthodes qui surestimeraient l'importance de l'association, utilisant une régression simple pour établir le lien entre la vitesse de marche et la valeur utilitaire. Le PCEM a comparé l'amélioration au niveau des QALY rapportée par le fabricant pour la fampridine aux bénéfices rapportés dans les évaluations économiques publiées pour la SEP pour les agents modificateurs de la maladie qui pourraient ralentir la progression, ayant un impact ainsi sur plusieurs symptômes au-delà de la vitesse de marche. Le PCEM a constaté que, en examinant la même période de temps d'analyse, l'amélioration au niveau des QALY pour la fampridine dépasserait celles pour les agents modificateurs de la maladie, une constatation qui soulève des doutes quant à la validité des gains de QALY focalisés sur la vitesse de marche pour la fampridine. En outre, le fabricant a fixé le pourcentage d'amélioration de la vitesse de marche pour le comparateur à 0 %, ce qui ne tient pas compte des données cliniques des essais examinés. En faisant des ajustements pour les limites mentionnées (utilisant une régression multiple pour prendre compte de la classe EDSS en tant que variable indépendant et comprenant des gains d'utilité pour les patients qui connaissent une amélioration avec les soutiens de soutien), le coût additionnel par QALY s'élève à environ 500 000 de dollars par QALY.

À la dose recommandée (10 mg deux fois par jour), le coût journalier de fampridine est [*prix confidentiel enlevé à la demande du fabricant*]. Le Comité a tenu compte du prix confidentiel en établissant sa recommandation d'inscription et le fabricant a demandé à ce que cette information soit tenue confidentielle selon les *CDR Confidentiality Guidelines* (les lignes directrices de confidentialité du PCEM).

### **Observations de groupes de patients :**

Voici un résumé des observations fournies par un groupe de patients ayant répondu à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients indiquent que la SEP a un impact important sur leur capacité de travailler et que les problèmes liés à la mobilité influent notablement sur leur décision de retourner au travail ou non.
- Les patients désirent des traitements qui pourraient améliorer leur capacité à marcher et les aider à accomplir des tâches quotidiennes et des activités courantes, améliorant ainsi la qualité de vie et leur permettant un retour potentiel à la population active.

- La majorité des patients ont noté qu'ils seraient prêts à accepter des effets indésirables raisonnables s'il y avait de bienfaits apparents (une amélioration de la marche).

### **Autres sujets de discussion :**

- Le Comité a noté que l'épreuve T25FW n'est pas couramment effectuée dans la pratique clinique et que, selon les observations du groupe de patients, la vitesse de marche n'est pas directement liée à la capacité de marche améliorée afin d'accomplir des tâches quotidiennes et des activités courantes.
- Le Comité a noté que parmi les critères d'évaluation rapportés dans les essais examinés, les scores MSWS-12 et SGI pourraient être les plus pertinents pour le patient. Le Comité a également noté qu'il y avait peu de différences statistiquement significatives ou ayant de l'importance clinique entre les groupes de traitement pour ces résultats, mais a reconnu que les essais évalués n'ont pas été spécifiquement conçus pour déceler de telles différences.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### **Absences :**

Réunion du 19 septembre 2012  
Deux membres ont été absents.

Réunion du 21 novembre 2012  
Aucune absence.

### **Conflits d'intérêts :**

Aucun.

### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*