



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

FINGOLIMOD

(Gilenya – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Indication: sclérose en plaques

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le fingolimod soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente pourvu que les critères ci-dessous soient satisfaits :

- absence de réponse à une préparation d'interféron bêta et à l'acétate de glatiramer administrés durant une cure complète de durée appropriée ou présence de contre-indications à ces traitements ;
- deux périodes de rechute invalidante dans l'année écoulée ;
- apparition de nouvelles lésions T2 depuis le dernier examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou mise en évidence d'une lésion par le gadolinium.

En outre, le Comité recommande l'arrêt du traitement par le fingolimod dans la prise en charge de la SEP récurrente-rémittente dans l'un ou l'autre des deux cas suivants :

- pas de baisse d'au moins 50 % du taux de rechute annuel moyen, par rapport au taux de rechute de référence, en deux ans ;
- score de plus de 5,0 à l'échelle d'évaluation de l'incapacité (EDSS pour Expanded Disability Status Scale).

Motifs de la recommandation :

1. En se fondant sur l'essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu TRANSFORMS, le Comité juge que le fingolimod et l'interféron bêta 1a sont d'égale efficacité. Bien que les différences statistiquement significatives entre les deux médicaments des points de vue du taux de rechute annualisé et des scores d'incapacité penchent pour le fingolimod, elles sont de peu d'ampleur. En outre, il n'y a pas de différences entre les deux quant à la qualité de vie.
2. Le coût annuel du traitement par le fingolimod à la posologie recommandée (30 992 \$) est plus élevé que celui du glatiramer (15 704 \$), de l'interféron bêta 1a (18 928 \$ à 23 036 \$) et de l'interféron bêta 1 b (18 096 \$).
3. Le Comité est conscient de la nécessité de disposer d'autres options thérapeutiques dans la prise en charge de la SEP, comme l'a souligné le groupe de patients dans sa rétroaction.

4. Le Comité estime que l'utilisation continue d'un médicament très cher est injustifiée en l'absence d'effet bénéfique notable et soutenu.

À souligner :

Après avoir examiné les données probantes cliniques, le Comité est d'avis qu'une baisse de prix, à l'image de la réduction de prix des préparations d'interféron, augmenterait la probabilité d'une recommandation sans critères aussi restrictifs.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du fingolimod en monothérapie dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente afin de réduire la fréquence de l'exacerbation et de ralentir la progression de l'invalidité physique. En vertu de l'indication approuvée par Santé Canada, le fingolimod est recommandé en général en cas de réponse incomplète ou d'intolérance à un traitement de la SEP.

Modulateur du récepteur de la sphingosine 1, le fingolimod régule la circulation des lymphocytes T dans le système nerveux central et c'est ainsi qu'il exerce un effet immunosuppresseur. Il se vend en capsules de 0,5 mg, et la posologie recommandée par Santé Canada est de 0,5 mg une fois par jour.

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 portant sur le fingolimod, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux ECR à double insu étudiant des adultes atteints de SEP récurrente-rémittente conformément aux critères de McDonald révisés en 2005. L'essai multicentrique TRANSFORMS (N = 1 292) de 12 mois compare le fingolimod à deux doses (0,5 mg et 1,25 mg par jour) et l'interféron bêta 1a à raison de 30 µg par semaine en injection intramusculaire. L'essai multicentrique FREEDOMS (N = 1 272) de 24 mois compare le fingolimod à deux doses (0,5 mg et 1,25 mg par jour) et le placebo. Les deux essais cliniques comptent des personnes n'ayant pas encore subi de traitement et des personnes traitées déjà, qui ont traversé au moins une période de rechute dans l'année écoulée ou deux périodes de rechutes documentées dans les deux ans précédant la randomisation, et leur score à l'échelle EDSS va de 0 à 5,5.

Les participants des essais sont semblables quant au nombre moyen de rechutes dans l'année écoulée (1,5) et au score EDSS moyen (respectivement 2,2 et 2,4 dans les essais TRANSFORMS et FREEDOMS). Pour ce qui est du pourcentage de participants présents à la fin de l'essai, il est de 89 % dans l'essai TRANSFORMS et de 81 % dans l'essai FREEDOMS.

Les lacunes des essais cliniques tiennent à l'hétérogénéité des participants sur le plan du score d'incapacité de référence et à la possibilité que le mécanisme d'insu de l'essai TRANSFORMS ait été compromis en raison des symptômes d'allure grippale manifestés par les participants du

groupe de l'interféron. Le Comité a examiné les résultats d'une métaanalyse en réseau [les résultats inédits de cette métaanalyse ne sont pas dévoilés à la demande du fabricant qui tient à ce que ces renseignements demeurent confidentiels conformément aux CDR Confidentiality Guidelines]. Le Comité souligne également les limites inhérentes au principal critère de jugement des deux études (taux de rechute annualisé) dans la prévision de l'issue au long cours d'une maladie dont l'évolution s'étire sur plusieurs années. Le PCEM n'a pas répertorié d'ECR à double insu comparant le fingolimod à d'autres préparations d'interféron bêta 1, au glatiramer ou au natalizumab.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : le taux de rechute annualisé, le pourcentage de participants libres de rechutes, l'incapacité, la fatigue, la qualité de vie et les constatations de l'examen d'IRM (nouvelles lésions T2 ou lésions T2 agrandies). Le taux de rechute annualisé constitue le principal critère de jugement des deux essais cliniques qui font l'objet de l'étude méthodique.

L'évaluation de l'incapacité repose sur l'échelle EDSS et le questionnaire sur la capacité fonctionnelle globale du patient atteint de sclérose en plaques (MSFC pour Multiple Sclerosis Functional Composite). L'échelle EDSS, ordinale, couvre huit systèmes fonctionnels en plus d'une catégorie « autre »; le score total va de 0 à 10, et plus il est élevé, plus l'incapacité est marquée. Le questionnaire MSFC porte sur la déambulation, le mouvement des bras et l'état cognitif; les résultats s'expriment par la moyenne des trois composantes sous forme d'écart réduit.

L'essai clinique TRANSFORMS évalue la qualité de vie de tous les patients à l'aide de l'échelle européenne d'évaluation de la qualité de vie qui examine cinq dimensions (EQ-5D pour European Quality of Life – 5 Dimensions). Mais il n'évalue la fatigue que chez certains patients en fonction de l'échelle modifiée d'évaluation de l'impact de la fatigue. L'essai clinique FREEDOMS n'évalue pas la qualité de vie, ni la fatigue.

Résultats

Le Comité s'est penché exclusivement sur les résultats du traitement par le fingolimod à la posologie approuvée. Par conséquent, ce qui suit porte sur le fingolimod à raison de 0,5 mg par jour à moins d'indication contraire.

Efficacité

- Le taux de rechute annualisé est plus bas, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du fingolimod que dans les groupes de l'interféron (0,16 comparativement à 0,33) et du placebo (0,18 par rapport à 0,40). Une analyse rétrospective illustre que cette constatation s'applique tant au sous-groupe de patients ayant été traités auparavant qu'au sous-groupe de patients n'ayant pas subi de traitement encore, et ce, dans les deux essais cliniques. Le pourcentage de patients exempts de rechute est plus élevé, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe du fingolimod que dans le groupe de l'interféron de l'essai TRANSFORMS (83 % contre 69 %) et que dans le groupe du placebo de l'essai FREEDOMS (70 % comparativement à 46 %).
- L'amélioration de l'état fonctionnel selon le questionnaire MSFC est de plus grande ampleur dans le groupe du fingolimod que dans les groupes de l'interféron et du placebo, et ce,

d'une façon statistiquement significative; cependant, le Comité estime que la différence entre les groupes n'a pas d'importance sur le plan clinique. Quant à l'état fonctionnel évalué selon l'échelle EDSS, il s'améliore plus dans le groupe du fingolimod que dans le groupe du placebo, une amélioration statistiquement significative; encore là, le Comité juge que la différence n'a pas d'importance clinique.

- Il y a une différence statistiquement significative quant au pourcentage de participants dont l'incapacité ne progresse pas entre le fingolimod (88 %) et le placebo (81 %), mais pas entre le fingolimod et l'interféron (94 % comparativement à 92 %).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le fingolimod et l'interféron des points de vue de la fatigue et de la qualité de vie.
- Les nouvelles lésions T2 ou les lésions T2 agrandies sont notablement moins nombreuses dans le groupe du fingolimod que dans le groupe de l'interféron (1,7 contre 2,6; $P = 0,004$). Il en va de même par rapport au groupe du placebo dans l'essai FREEDOMS (2,5 comparativement à 9,8; $P < 0,001$).

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le fingolimod à la dose de 0,5 mg et l'interféron ou le placebo quant à l'incidence des effets indésirables graves ou des abandons pour cause d'effet indésirable.
- Les patients éprouvant un effet indésirable sont significativement moins nombreux dans le groupe du fingolimod à raison de 0,5 mg que dans le groupe de l'interféron (86 % comparativement à 92 %; $P = 0,009$). Les effets indésirables courants de l'interféron, dont les symptômes d'allure grippale, sont plus fréquents chez les personnes traitées par l'interféron que chez les personnes traitées par le fingolimod (37 % contre 4 %). Dans l'étude FREEDOMS, il n'y a pas de différences entre le fingolimod à raison de 0,5 mg et le placebo quant à l'incidence des effets indésirables (94 % par rapport à 93 %; $P = 0,30$).
- Dans l'étude TRANSFORMS, deux participants assignés par randomisation au groupe du fingolimod à la dose de 1,25 mg sont décédés des suites d'une infection herpétique. Le Comité souligne d'autres effets néfastes potentiels du fingolimod, notamment des incidents cardiovasculaires (bloc atrioventriculaire et hypertension) et l'élévation des enzymes hépatiques.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le fingolimod à l'interféron bêta 1a dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente active [*la définition opérationnelle de cette entité pour les besoins de l'analyse est tenue confidentielle à la demande du fabricant*] et dans la prise en charge de patients réfractaires au traitement [*la définition opérationnelle de l'absence de réponse pour les besoins de l'analyse est tenue confidentielle à la demande du fabricant*]. Le fabricant tire les données sur l'efficacité du fingolimod des points de vue de la progression de l'incapacité et du taux de rechute annualisé d'une analyse de sous-groupe de l'essai FREEDOMS; quant aux données sur l'efficacité de l'interféron, elles proviennent d'une métaanalyse en réseau des groupes considérés sous l'angle de l'intention de traiter. Les taux d'abandon du traitement par le fingolimod ou l'interféron bêta 1a sont issus d'une étude observationnelle et d'une métaanalyse en réseau. L'évolution de la SEP durant l'horizon temporel de 25 ans est fonction de l'état du patient selon l'échelle EDSS et du traitement. Les

coefficients d'utilité correspondant aux états de santé déterminés par l'échelle EDSS, utilisés pour calculer les années de vie pondérées par la qualité (QALY), sont tirés d'une seule étude ayant eu lieu au Royaume-Uni. Les coûts liés aux soins de santé selon l'état EDSS proviennent de l'étude TRIBUNE. La modélisation tient compte également des rechutes transitoires, attribuant un coût fixe et une baisse du coefficient d'utilité à ces rechutes, sans égard à leur nature, à leur gravité, ni à leur durée. Les coûts et les bienfaits cliniques sont actualisés au taux de 5 % par an. Le fabricant indique que le traitement par le fingolimod se traduit par un coût de 16 135 \$ la QALY dans la prise en charge de la SEP récurrente-rémittente active et un coût de 44 136 \$ la QALY chez les patients réfractaires, par rapport au traitement par l'interféron.

Le PCEM a cerné des lacunes dans les analyses du fabricant, lesquelles pourraient influencer sur l'estimation de la rentabilité du médicament. Le coût de la QALY perd de son attrait lorsque le fingolimod est comparé à d'autres médicaments, tels le glatiramer et d'autres interférons, ou aux soins de soutien optimaux; il varie alors de 48 698 à 337 381 \$. La modélisation est empreinte d'incertitude quant à certains de ses éléments, dont la valeur des coefficients d'utilité correspondant aux états de santé déterminés par l'échelle EDSS, l'effet du fingolimod sur la rechute et la progression de l'incapacité, et la durée de l'effet bénéfique, et les probabilités de transition sur lesquelles se fonde l'estimation de l'évolution de la maladie. Lorsque les hypothèses ayant trait à ces éléments de la modélisation sont plus modérées et que le fingolimod est opposé à d'autres comparateurs, les coûts supplémentaires de la QALY imputés au fingolimod dépassent ceux calculés par le fabricant (> 100 000 \$).

Le coût annuel du traitement par le fingolimod à la posologie recommandée (30 992 \$) est semblable à celui du natalizumab (33 020 \$), mais plus élevé que celui du glatiramer (15 704 \$), de l'interféron bêta 1a (18 928 \$ à 23 036 \$) et de l'interféron bêta 1 b (18 096 \$).

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Le groupe mentionne que les symptômes les plus pénibles de la maladie sont la fatigue, la déambulation difficile, les problèmes de mémoire ou d'attention, l'engourdissement ou le fourmillement, la douleur, les problèmes vésicaux et la dépression.
- Il souligne en outre les effets indésirables des traitements actuels (préparations d'interféron, glatiramer et natalizumab) : les réactions au site d'injection, la fatigue, les céphalées, la myalgie et l'arthralgie. Bien que ces effets ne causent que rarement l'arrêt du traitement, le groupe souhaite la mise sur le marché d'options thérapeutiques comportant moins d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus susceptibles d'entraver la fidélité au traitement sont la fatigue et les réactions au site d'injection.
- Les patients attendent du premier médicament en administration orale indiqué dans la SEP (le fingolimod) qu'il améliore leur qualité de vie en raison de son mode d'administration, qu'il réduise la gravité et la fréquence des rechutes et qu'il occasionne moins d'effets indésirables que les traitements actuels.

Autres sujets de discussion :

- Quoique les deux personnes décédées des suites d'une infection herpétique aient été traitées par le fingolimod à la dose de 1,25 mg (dose non approuvée), le Comité fait remarquer que les données sur l'innocuité du fingolimod à raison de 0,5 mg par jour sont encore limitées.

- Le Comité ajoute que les patients aux prises avec la SEP sont bien différents les uns des autres et que la maladie comme telle a une évolution qui varie d'un malade à un autre.
- Le Comité est conscient que le traitement oral peut sembler plus commode que le traitement injectable; néanmoins, il estime que le prix actuel du fingolimod est excessivement élevé, d'autant que le médicament est de même efficacité que l'interféron.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 19 octobre 2011

Membres absents :

Deux membres sont absents.

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 paraissent 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 a 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.