



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### FUMARATE DE DIMÉTHYLE (Tecfidera — Biogen Idec Canada Inc.) Indication : sclérose en plaques cyclique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le fumarate de diméthyle pour le traitement de la sclérose en plaques cyclique (SEPC) chez les patients qui satisfont au critère clinique et à la condition ci-dessous.

#### Critère clinique :

- Patients chez qui les préparations d'interféron bêta-1b et l'acétate de glatiramère sont contre-indiqués ou qui n'ont pas répondu à un traitement adéquat par au moins une préparation d'interféron bêta-1b et par l'acétate de glatiramère.

#### Condition :

- Le patient est traité par un neurologue expérimenté dans le diagnostic et la gestion de la sclérose en plaques (SEP).

#### Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) contrôlés par placebo ont démontré que le fumarate de diméthyle avait réduit efficacement le nombre de rechutes de la SEPC et pourrait ralentir la progression de l'invalidité.
2. Le rapport cout-efficacité différentiel du fumarate de diméthyle est probablement d'au moins 65 500 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) relativement à l'acétate de glatiramère. Le Comité était d'avis que les résultats du modèle économique du fabricant étaient entachés d'une incertitude considérable, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ayant cerné un certain nombre de limites, entre autres en ce qui concerne la comparaison indirecte, les hypothèses relatives aux effets indésirables, les probabilités de transition, l'effet sur la mortalité du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) et le taux d'abandon du traitement.

#### Remarque :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

1. Au prix proposé, le fumarate de diméthyle n'est pas une option rentable pour le traitement initial de la SEPC.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

- En ce qui concerne la recommandation ci-dessus, chez les patients atteints de SEPC qui ont déjà été traités par l'interféron bêta-1a ou qui sont actuellement traités par l'interféron bêta-1a mais qui ne répondent pas au traitement, l'essai de l'interféron bêta-1b n'est pas nécessaire pour qu'ils soient admissibles au traitement par le fumarate de diméthyle.

### **Contexte :**

La monothérapie par le fumarate de diméthyle est indiquée chez les patients atteints de SEPC pour réduire la fréquence des poussées cliniques et pour ralentir la progression de l'invalidité. Le fumarate de diméthyle est actuellement présenté sous forme de capsules à libération différée à 120 mg. La monographie de produit recommande une dose de 120 mg deux fois par jour pendant sept jours au départ et de 240 mg deux fois par jour par la suite.

### **Synthèse des considérations du CCEM :**

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur le fumarate de diméthyle, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les patients.

### **Observations des patients**

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Selon des personnes atteintes de SEP, les symptômes courants suivants ont d'importantes répercussions sur leur vie : fatigue, difficulté à marcher, troubles de la vessie, problèmes de mémoire ou d'attention, douleur, engourdissements ou picotements et dépression. Elles ont signalé que la SEP influe beaucoup sur la capacité de travailler, impose un fardeau financier et émotionnel et a des effets négatifs sur la vie familiale et sociale.
- Les traitements actuels de la SEP réduisent le nombre de rechutes et ralentissent peut-être la progression de l'invalidité, mais comportent des limites en raison de leur coût élevé et d'effets secondaires tels que réactions au point d'injection, fatigue, maux de tête et douleurs musculaires et articulaires.
- Selon des personnes atteintes de SEP, d'autres traitements sont nécessaires en raison de l'efficacité limitée et des effets toxiques des traitements actuels, ainsi que des difficultés posées par les injections ou perfusions administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Ces personnes s'intéressent tout particulièrement aux traitements à prendre par voie orale, car ils pourraient améliorer leur qualité de vie et leur donner d'autres options thérapeutiques.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur deux ECR de 96 semaines (essais DEFINE et CONFIRM). Au cours de l'ECR à double insu et trois volets DEFINE (N = 1237), les patients ont reçu 240 mg de fumarate de diméthyle deux fois par jour, 240 mg de fumarate de diméthyle trois fois par jour ou un placebo. Au cours de l'ECR CONFIRM à quatre volets (N = 1430), les patients ont reçu 240 mg de fumarate de diméthyle deux fois par jour, 240 mg de fumarate de diméthyle trois fois par jour, une injection sous-cutanée de 20 mg d'acétate de glatiramère ou un placebo. Le traitement par le fumarate de diméthyle et par le placebo était à double insu, tandis que le traitement par l'acétate de glatiramère était ouvert.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- la progression de l'invalidité : augmentation d'au moins un point du score EDSS par rapport au départ chez les patients dont le score EDSS initial était d'au moins 1,0 ou augmentation d'au moins 1,5 point du score EDSS chez les patients dont le score EDSS initial était de 0 et maintien de l'augmentation du score pendant au moins 12 semaines. L'échelle EDSS est une échelle ordinale (de 0 à 10) qui évalue huit systèmes fonctionnels : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction du tronc cérébral, fonction sensorielle, fonctions intestinale et vésicale, fonction visuelle, fonction cérébrale totale et fonction intellectuelle.
- Les rechutes : apparition ou récurrence de symptômes neurologiques non associés à une fièvre ou à une infection, durant au moins 24 heures et accompagnés, selon l'examen du neurologue, de nouveaux signes neurologiques objectifs.
- le score MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), qui sert à évaluer la marche, la dextérité des membres supérieurs et la cognition au moyen du temps de marche (25 pieds), du test des neuf trous et du test PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) à trois secondes.
- la qualité de vie liée à la santé selon le questionnaire sur la santé SF-36 et le questionnaire EQ-5D (questionnaire européen sur la qualité de vie – 5 dimensions) (score de l'échelle visuelle analogique et indice).
- l'imagerie par résonance magnétique, utilisée pour évaluer les changements du nombre et du volume des lésions.

Les principaux critères d'évaluation étaient la proportion des patients chez qui il y avait eu une rechute après deux ans (essai DEFINE) et le taux de rechute annualisé après deux ans (essai CONFIRM).

### **Résultats**

Les discussions du CCEM ont porté sur les résultats obtenus avec la dose recommandée de fumarate de diméthyle, soit 240 mg deux fois par jour.

### **Efficacité**

- Au cours de l'essai DEFINE, il y a eu une progression de l'invalidité chez moins de patients traités par le fumarate de diméthyle que de patients recevant le placebo (16 % contre 27 %; rapport des risques instantanés [RRI] : 0,62; intervalle de confiance [IC] de 95 % : 0,44 à 0,87), tandis qu'au cours de l'essai CONFIRM, il n'y a pas eu de différence significative entre le fumarate de diméthyle et le placebo (13 % contre 17 %; RRI : 0,79; IC de 95 % : 0,52 à 1,19) ni entre l'acétate de glatiramère et le placebo (16 % contre 17 %).
- La proportion des patients qui n'avaient pas présenté de rechute après deux ans a été plus élevée, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle que dans le groupe placebo au cours des essais DEFINE (76 % contre 58 %;  $p < 0,00001$  selon l'analyse du PCEM) et CONFIRM (74 % contre 64 %;  $p = 0,0003$ ).
- Il y a eu une amélioration statistiquement significative du changement par rapport au départ du score MSFC chez les patients traités par le fumarate de diméthyle comparativement aux patients recevant le placebo au cours de l'essai DEFINE (0,087 contre  $-0,071$ ;  $p = 0,0006$ ), mais pas au cours de l'essai CONFIRM (0,017 contre  $-0,0034$ ;  $p = 0,0576$ ). L'acétate de glatiramère n'a pas non plus amélioré le score MSFC par rapport au placebo au cours de l'essai CONFIRM (0,049 contre  $-0,0034$ ;  $p = 0,0512$ ).

- Au cours des essais DEFINE et CONFIRM, les scores de l'échelle visuelle analogique du questionnaire EQ-5D ont baissé par rapport au départ tant dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle que dans le groupe placebo; toutefois, la baisse a été moins marquée, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle que dans le groupe placebo au cours de l'essai DEFINE (-0,28 contre -4,23;  $p = 0,0008$ ). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le fumarate de diméthyle et le placebo pour ce qui est des indices EQ-5D au cours des essais DEFINE et CONFIRM.
- Il y a eu une amélioration des scores de la composante physique du questionnaire SF-36 dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle par rapport au groupe placebo au cours des essais DEFINE (0,45 contre -1,36;  $p = 0,0003$ ) et CONFIRM (0,49 contre -0,71;  $p = 0,0217$ ). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le fumarate de diméthyle et le placebo pour ce qui est de la composante mentale du questionnaire SF-36 au cours de ni l'un ni l'autre des essais.

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

- La proportion des patients qui ont éprouvé au moins un effet indésirable grave a été de 18 % dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle et 21 % dans le groupe placebo au cours de l'essai DEFINE et de 17 % dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle, 22 % dans le groupe placebo et 16 % dans le groupe traité par l'acétate de glatiramère au cours de l'essai CONFIRM. Les effets indésirables graves les plus courants au cours des deux essais ont été les rechutes de la SEP.
- La proportion des patients qui se sont retirés des essais en raison des effets indésirables a été de 16 % dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle et 13 % dans le groupe placebo au cours de l'essai DEFINE et de 12 % dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle, 10 % dans le groupe placebo et 10 % dans le groupe traité par l'acétate de glatiramère au cours de l'essai CONFIRM.
- La proportion des patients qui ont présenté au moins un effet indésirable a été de 96 % dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle et 95 % dans le groupe placebo au cours de l'essai DEFINE et de 94 % dans le groupe traité par le fumarate de diméthyle, 92 % dans le groupe placebo et 87 % dans le groupe traité par l'acétate de glatiramère au cours de l'essai CONFIRM. Les bouffées congestives ont été les effets indésirables les plus courants chez les patients traités par le fumarate de diméthyle au cours des deux essais.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité dont l'horizon était de 20 ans pour comparer le fumarate de diméthyle à deux interférons bêta-1a (Avonex et Rebif), à deux interférons bêta-1b (Betaseron et Extavia), à l'acétate de glatiramère et au natalizumab chez des patients atteints de SEPC. Les patients de l'analyse étaient fondés sur ceux des essais DEFINE et CONFIRM. Le modèle économique supposait que les patients passaient d'un score EDSS à l'autre (0 à 10), les scores les plus élevés étant associés à une augmentation de la mortalité et des coûts des soins de santé et à une baisse de la qualité de vie (réduction du coefficient d'utilité). Les patients pouvaient aussi passer de la SEPC à la sclérose en plaques progressive secondaire. Le modèle comportait en outre des risques de rechute pour chaque score EDSS.

Les données sur la progression naturelle de la SEP étaient surtout celles des essais cliniques DEFINE et CONFIRM. Les données sur l'efficacité relative de tous les comparateurs pour ce qui est de la progression de la maladie, des rechutes et de l'abandon du traitement étaient

tirées d'une méta-analyse en réseau non publiée. Les coefficients d'utilité provenaient des données des essais cliniques DEFINE et CONFIRM. Les couts associés à chaque état étaient fondés sur des données canadiennes. Dans son analyse, le fabricant n'a pas fait de distinction entre les traitements de première et de deuxième intention, n'a comparé le fumarate de diméthyle qu'à un médicament à la fois et n'a pas tenu compte de l'absence de traitement.

Selon le fabricant, le fumarate de diméthyle est dominant (cout moindre et plus de QALY) par rapport à Avonex, à Rebif à 44 µg, à Betaseron et au fingolimod, et est associé à un cout différentiel par QALY de moins de 46 000 \$ relativement à Rebif à 22 µg, à Extavia, à l'actétate de glatiramère et au natalizumab.

Le PCEM a fait remarquer que l'analyse comportait certaines limites pour ce qui est du choix des paramètres d'entrée et des hypothèses. En tenant compte des probabilités de transition, de l'effet sur la mortalité du score EDSS, du choix des coefficients d'utilité, des couts des rechutes, du taux d'abandon du traitement et des hypothèses relatives aux effets indésirables, le PCEM a obtenu un cout différentiel par QALY pour le fumarate de diméthyle d'environ 65 500 \$ par rapport à l'acétate de glatiramère et dominant (plus de QALY et cout moindre) par rapport à Rebif à 44 µg. Les nouvelles analyses n'ont pas permis de lever l'incertitude associée à la méta-analyse en réseau du fabricant.

Au prix proposé, le cout annuel du fumarate de diméthyle est de [REDACTED] \$, cout supérieur à celui de l'acétate de glatiramère (16 241 \$), semblable à celui des interférons (18 133 \$ à 24 536 \$) et inférieur à celui du fingolimod (31 085 \$) et du natalizumab (40 171 \$).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité a fait les observations ci-dessous.

- Le profil d'innocuité à long terme du fumarate de diméthyle pour le traitement de la SEP doit faire l'objet d'une évaluation plus poussée.
- On considère souvent que les traitements administrés par voie orale sont plus commodes pour les patients que ceux administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
- L'effet du fumarate de diméthyle sur les résultats selon l'IRM est incertain, car seuls 50 % des sujets des essais DEFINE et CONFIRM ont subi une IRM.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité a souligné l'insuffisance des données probantes en lien avec les aspects suivants :

- Aucune étude n'a été menée pour comparer directement le fumarate de diméthyle aux autres médicaments approuvés pour le traitement de la SEPC.
- En ce qui concerne la progression de l'invalidité, il n'y a pas d'ECR sur les résultats à long terme produits par le fumarate de diméthyle ni par les autres médicaments pour le traitement de la SEPC.

### Membres du CCEM :

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

**Membres absents :**

Tous les membres sont présents à la réunion du 17 juillet 2013.

Un membre est absent à la réunion du 18 septembre 2013.

**Conflits d'intérêts :**

Aucun

**À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

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 ou ses conseils. 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 ou les conseils du CCEM ne viennent 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.