

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

SIPONIMOD (MAYZENT — Novartis Pharma Canada)

Indication : sclérose en plaques progressive secondaire.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du siponimod dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS) active, caractérisée par la survenue de poussées ou la présence de lésions inflammatoires typiques de la sclérose en plaques aux épreuves d'imagerie, afin de retarder la progression de l'incapacité physique, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Chez le patient qui répond à tous les critères ci-dessous :
 - 1.1. antécédents de sclérose en plaques cyclique et présence de SPPS active;
 - 1.2. un score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de 3,0 à 6,5;
 - 1.3. une progression démontrée du score EDSS au cours des deux années précédant le début du traitement par le siponimod (≥ 1 point si le score EDSS est $< 6,0$; $\geq 0,5$ point si le score EDSS est $\geq 6,0$ à l'évaluation initiale);
2. Ne pas administrer le siponimod en combinaison avec d'autres traitements modificateurs de la maladie (TMM) utilisés contre la sclérose en plaques.

Critères de renouvellement

1. La réponse du patient au siponimod doit être évaluée tous les six mois.
2. Le traitement par le siponimod peut être renouvelé chez le patient qui ne montre aucune progression de la maladie depuis la dernière évaluation. La progression de la maladie est définie par une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point par rapport au début du traitement si le score de départ était de 3,0 à 5,0 et une augmentation d'au moins 0,5 point si le score de départ était de 5,5 à 6,5.

Critères d'arrêt

1. Le traitement par le siponimod doit être arrêté en présence de l'une des situations suivantes :
 - 1.1. une progression correspondant à score EDSS égal ou supérieur à 7,0 à n'importe quel moment au cours du traitement par le siponimod;
 - 1.2. une diminution confirmée d'au moins 20 % de la vitesse de marche chronométrée sur 25 pieds par rapport au début du traitement.

Condition de prescription

1. Le patient est supervisé par un spécialiste qui possède de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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 l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle 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'une cour 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 à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient 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.

SIPONIMOD (MAYZENT — Novartis Pharma Canada)

Indication : sclérose en plaques progressive secondaire.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du siponimod dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS) active, caractérisée par la survenue de poussées ou la présence de lésions inflammatoires typiques de la sclérose en plaques aux épreuves d'imagerie, afin de retarder la progression de l'incapacité physique, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Chez le patient qui répond à tous les critères ci-dessous :
 - 1.1. antécédents de sclérose en plaques cyclique et présence de SPPS active;
 - 1.2. un score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de 3,0 à 6,5;
 - 1.3. une progression démontrée du score EDSS au cours des deux années précédant le début du traitement par le siponimod (≥ 1 point si le score EDSS est $< 6,0$; $\geq 0,5$ point si le score EDSS est $\geq 6,0$ à l'évaluation initiale);
2. Ne pas administrer le siponimod en combinaison avec d'autres traitements modificateurs de la maladie (TMM) utilisés contre la sclérose en plaques.

Critères de renouvellement

1. La réponse du patient au siponimod doit être évaluée tous les six mois.
2. Le traitement par le siponimod peut être renouvelé chez le patient qui ne montre aucune progression de la maladie depuis la dernière évaluation. La progression de la maladie est définie par une augmentation du score EDSS d'au moins 1 point par rapport au début du traitement si le score de départ était de 3,0 à 5,0 et une augmentation d'au moins 0,5 point si le score de départ était de 5,5 à 6,5.

Critères d'arrêt

1. Le traitement par le siponimod doit être arrêté en présence de l'une des situations suivantes :
 - 1.1. une progression correspondant à score EDSS égal ou supérieur à 7,0 à n'importe quel moment au cours du traitement par le siponimod;
 - 1.2. une diminution confirmée d'au moins 20 % de la vitesse de marche chronométrée sur 25 pieds par rapport au début du traitement.

Condition de prescription

1. Le patient est supervisé par un spécialiste qui possède de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique randomisé à double insu de phase III (EXPAND), le traitement par le siponimod à raison de 2 mg par jour chez des patients atteints de SPPS active ou non procure un bénéfice important sur le plan clinique par rapport au placebo en augmentant le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée (PIC) sur une période de trois mois au 12^e mois sur la base de la variation du score EDSS (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,79, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,65 à 0,95; P = 0,0134). De plus, d'après les résultats de cet essai, le siponimod procurerait un bénéfice dans la prévention des poussées et l'amélioration des résultats d'imagerie. Les bénéfices observés dans le sous-groupe de patients dont la SPPS est active correspondent généralement à ceux de l'ensemble de la population de l'essai (patients atteints de SPPS active ou non);

toutefois, l'ampleur de l'effet thérapeutique du siponimod est plus évidente dans les sous-groupes de patients dont la SPPS est active.

2. Aucune donnée probante n'appuie la possibilité d'un bénéfice du siponimod utilisé en combinaison avec des immunomodulations ou des TMM contre la sclérose en plaques. L'administration concomitante de tels traitements n'était pas permise chez les patients de l'essai EXPAND.
3. Le siponimod n'est pas une option rentable à un seuil de rentabilité de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO). L'ACMTS a estimé que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du siponimod comparativement au TSO est de 194 007 \$ par AVAQ. Une réduction de prix d'au moins 63 % serait nécessaire pour atteindre un RCED en deçà du seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

Considérations de mise en œuvre

- Le siponimod est contrindiqué chez les patients porteurs de certaines variantes génotypiques de l'enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP2C9), tandis que d'autres variantes requièrent des adaptations posologiques. Par l'intermédiaire de son programme de soutien aux patients, le promoteur assumera le cout du génotypage du CYP2C9 avant le début d'un traitement par le siponimod.

Points de discussion

- Des experts cliniciens et des patients ont souligné le besoin d'options thérapeutiques contre la SPPS. Le siponimod est le premier traitement qui permet un ralentissement de la progression de la maladie chez les patients présentant des lésions inflammatoires actives; toutefois, il ne comble probablement pas le besoin thérapeutique de tous les patients atteints de SPPS.
- Dans l'ensemble, l'essai EXPAND est rigoureux et assez puissant pour déterminer une différence en ce qui concerne le critère d'évaluation principal (temps écoulé avant la PIC sur trois mois) dans l'ensemble de la population atteinte de SPPS. Des analyses par groupes de patients dont la maladie est active (poussées, imagerie) ont été prévues, mais sans faire partie du plan d'analyse statistique hiérarchique. Selon le promoteur, une analyse par sous-groupes de patients atteints de SPPS active a été réalisée à postériori pour répondre aux questions des autorités sanitaires, mais il est peu probable que la randomisation ait été maintenue dans cette analyse.
- L'essai EXPAND inclut une population très sélective de patients qui ne sont atteints d'aucune affection comorbide (p. ex., maladie immunitaire chronique, diabète, œdème maculaire, sida, VIH, hépatite, affections pouvant toucher la fonction cardiovasculaire ou immunitaire, maladies pulmonaires et maladies hépatiques). Le CCEM reconnaît que les effets indésirables associés au siponimod peuvent être plus importants chez les patients atteints d'affections comorbides et que le siponimod est contrindiqué chez les patients atteints d'un bon nombre de ces affections. En outre, le traitement par le siponimod peut ne pas convenir à tous les patients qui prennent des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4; par conséquent, il faut tenir compte d'une possibilité d'interactions médicamenteuses lors de la prescription du siponimod. De plus amples renseignements se trouvent dans la monographie du produit.
- Le CCEM reconnaît que le siponimod peut continuer à procurer un bénéfice chez certains patients dont le score EDSS est supérieur à 6,5; toutefois, aucune donnée probante ne démontre le bénéfice potentiel du siponimod chez les patients dont le score EDSS est de 7 ou plus.
- L'évaluation du bénéfice potentiel du siponimod par rapport à d'autres traitements pouvant être utilisés chez les patients atteints de SPPS active est incertaine en raison de l'absence de données comparatives. Une comparaison de traitement indirecte a été soumise par le promoteur, mais les analyses ne concernent pas exclusivement les patients atteints de SPPS active; par conséquent, l'utilité des résultats est limitée.
- Chez certains patients, le siponimod remplacera leur TMM lorsqu'ils passeront à la forme progressive secondaire de la sclérose en plaques. En pareil cas, des couts supplémentaires associés à une surveillance accrue des patients (p. ex., nombre plus élevé de consultations et d'exams par IRM) s'ajouteront sans doute. Ces couts supplémentaires ne sont pas pris en compte dans l'analyse économique de la santé.
- Les couts relatifs à l'acquisition du siponimod seront importants s'il est prescrit aux personnes atteintes de SPPS active. L'analyse économique montre un gain probable pour la santé associé au siponimod; toutefois, l'ampleur de ce bénéfice est incertaine. La principale source de cette incertitude provient des divers intrants utilisés dans le modèle qui sont propres à une population atteinte de SPPS en général plutôt qu'à des patients atteints de la forme active de SPPS. Ce degré d'incertitude n'a pu être caractérisé par l'ACMTS, car ces données ne sont pas présentées.

Contexte

Le siponimod est approuvé par Santé Canada dans le traitement des patients atteints de SPPS active, caractérisée par la survenue de poussées ou la présence de lésions inflammatoires typiques de la sclérose en plaques aux épreuves d'imagerie, afin de retarder la progression de l'incapacité physique. Le siponimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate et est offert en comprimés pelliculés de 0,25 mg et de 2 mg. Le schéma posologique recommandé par Santé Canada comporte une période d'adaptation posologique de six jours commençant par une dose de 0,25 mg qui augmentera progressivement pour atteindre 1,25 mg au jour 5, suivie d'une dose d'entretien à partir du jour 6. La posologie d'entretien recommandée du siponimod est de 2 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques randomisés (ECR) sur le siponimod, une comparaison de traitements indirecte deux à deux ajustée, présentée par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également examiné les commentaires de deux experts cliniciens qui traitent des patients atteints de sclérose en plaques et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats d'intérêt du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, la Société canadienne de la sclérose en plaques, a fourni de la rétroaction des patients pour cet examen. L'information sur le point de vue des patients provient d'un sondage en ligne. Fait à noter, on ne connaît pas les proportions de patients atteints de SPPS active et non active qui ont contribué à l'information utilisée pour documenter la rétroaction des patients du présent examen. Voici le résumé des principaux commentaires du groupe de patients :

- Les répondants au sondage ont décrit de quelle façon le diagnostic de SPPS a influencé leur vie : 81 % des répondants mentionnent une perte d'autonomie, 76 % une incapacité de faire de l'activité physique, 68 % des changements de rôles et de responsabilités au sein de leur famille et 56 % une incapacité de conserver un emploi. Ils ont dit craindre les répercussions inconnues de la SPPS sur leur vie et l'offre limitée de traitements.
- Chez les patients qui passent de la sclérose en plaques cyclique à la SPPS, les TMM offerts actuellement présentent des bénéfices thérapeutiques limités ou nuls. Souvent, il arrive aussi que ces patients ne répondent plus aux critères de remboursement de leur TMM actuel. Sans un traitement efficace après la transition vers la SPPS, la progression de la maladie s'accélère de manière soutenue.
- La Société canadienne de la sclérose en plaques s'attend à ce que le traitement par le siponimod permette aux personnes atteintes de SPPS de demeurer sur le marché du travail, de conserver plus longtemps leurs rôles et leurs responsabilités au sein de leur famille et de la société, d'améliorer leur qualité de vie, de diminuer leurs besoins en soins et de diminuer le fardeau financier pour les systèmes de santé et des services sociaux.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai clinique randomisé de phase III, à double insu, contrôlé par placebo, fondé sur le nombre d'événements et l'exposition au médicament et mené auprès de patients atteints de SPPS, l'essai EXPAND. Au total, 1 651 patients atteints de SPPS active (n = 779) et de SPPS non active (n = 872) ont participé à l'essai qui compte des établissements et des patients canadiens. Pour être admissibles, les patients devaient avoir des antécédents de sclérose en plaques cyclique et avoir reçu un diagnostic de SPPS, défini comme une augmentation progressive de l'incapacité depuis au moins six mois, accompagnée ou non de poussées. Les patients devaient également avoir obtenu un score EDSS de 3,0 à 6,5 (inclusivement) au début de l'essai et présenter des signes confirmés de progression au cours des deux années précédant l'admission. Les patients atteints de diverses affections comorbides et ceux homozygotes pour le gène CYP2C9*3 ont été exclus de l'essai. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant le siponimod à raison de 2 mg et l'autre recevant le placebo. La répartition au hasard a été stratifiée selon la région. Cet essai vise principalement à démontrer la supériorité du siponimod par rapport au placebo en ce qui concerne sa capacité à augmenter le temps écoulé avant la PIC sur trois mois, mesuré par le score EDSS.

Cet essai a été mené auprès de patients présentant de multiples phénotypes de SPSS, mais l'indication approuvée par Santé Canada ne vise que les patients atteints de SPSS active. Les données disponibles à l'appui de l'efficacité du siponimod chez cette population de patients se limitent aux analyses par sous-groupes prévues et réalisées pour le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires de l'essai EXPAND dans le cadre du protocole original. Les sous-groupes d'intérêt pour la présente revue qui suivent l'indication approuvée par Santé Canada pour le siponimod sont ceux liés à l'activité de la maladie (c.-à-d. les patients qui subissent ou non des poussées et les patients qui présentent ou non des lésions rehaussées par le gadolinium [Gd] en T1). De plus, les résultats des analyses exploratoires réalisées à posteriori sur les patients atteints de SPSS active (N = 782), définis comme ceux ayant subi des poussées au cours des deux années précédant l'admission à l'essai ou présentant au moins une lésion rehaussée par le Gd en T1 au début de l'essai, ont également été inclus. Les patients atteints de SPSS active faisant partie de cette analyse par sous-groupes réalisée à posteriori représentent 47 % de l'ensemble des patients à l'étude.

Dans l'ensemble de la population à l'étude, le taux d'abandon est de 18,3 % dans le groupe du siponimod (dont cinq patients n'ayant pas été exposés au médicament à l'étude) et de 22,3 % dans le groupe du placebo. Dans le sous-groupe de SPSS active, le taux d'abandon dans le groupe du placebo est plus élevé que dans celui du siponimod (27 % contre 18 %). Les limites associées aux données de l'ensemble de l'essai EXPAND sont la levée partielle de l'aveugle et les taux disproportionnés d'abandon du traitement. Les analyses par sous-groupes sont également soumises à ces limites, auxquelles s'ajoutent la petite taille de l'échantillon, la possibilité que la répartition aléatoire n'ait pas été maintenue à cause de l'absence de stratification de la randomisation au début de l'essai et des résultats qu'on ne peut considérer que comme exploratoires, car les analyses statistiques, lorsqu'elles ont été réalisées, n'ont pas été ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples et font donc l'objet d'un possible taux d'erreur de type I amplifié. En ce qui concerne la validité externe, les patients atteints de diverses affections comorbides et ceux ayant obtenu un score EDSS de départ supérieur à 6,5 ont été exclus de l'essai EXPAND, ce qui limite la généralisabilité des résultats de l'essai aux patients dont l'état est plus grave. La durabilité de l'effet thérapeutique et de l'innocuité à long terme demeure inconnue; par conséquent, les résultats, tels qu'ils sont observés au 12^e mois, ne peuvent s'appliquer que de manière limitée à une utilisation chronique du siponimod dans la pratique clinique.

Enfin, l'utilisation d'un seul comparateur (placebo) dans l'essai pivot sur le siponimod constitue une limite de l'évaluation de ce médicament dans le contexte de la pratique clinique canadienne. En l'absence de traitement contre la SPSS, il se peut que les patients poursuivent leur traitement contre la sclérose en plaques cyclique lorsque la maladie évoluera vers la SPSS même s'il ne traite que les symptômes plutôt que la maladie comme telle.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. De ces critères, le Comité a examiné les suivants : la progression de l'incapacité, la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la mobilité, les résultats liés aux poussées et les résultats d'imagerie. Le critère d'évaluation principal de l'essai EXPAND est le temps écoulé avant une PIC sur une période de trois mois fondée sur le score EDSS. Les critères d'évaluation liés à la progression de la maladie, à la QVLS, à la mobilité, à la fonction cognitive et à des symptômes comme la fatigue ont été définis comme étant importants pour les groupes de défense des patients; toutefois, l'essai EXPAND n'a pas évalué ceux liés à la fatigue, et la fonction cognitive n'a pas été évaluée chez la population atteinte de SPSS active en particulier.

- Dans l'essai EXPAND, la progression de l'incapacité est évaluée à l'aide de l'EDSS; il s'agit d'une évaluation de l'atteinte neurologique causée par la sclérose en plaques fondée sur un examen neurologique réalisé par un évaluateur indépendant de l'EDSS. Elle est mesurée sur une échelle ordinaire de 0 à 10, où 0 correspond à aucune incapacité et 10 au décès attribuable à la sclérose en plaques. À l'aide de cette échelle, la PIC est définie en utilisant la différence minimale importante (DMI) pour l'EDSS, qui correspond à une augmentation d'un point par rapport au début de l'essai chez les patients dont le score EDSS initial est de 3,0 à 5,0, ou à une augmentation de 0,5 point chez les patients dont le score initial est de 5,5 à 6,5. Les limites de l'échelle EDSS sont une fiabilité intraévaluateur modérée, une mauvaise appréciation de la fonction cognitive et des membres supérieurs et une absence de linéarité entre l'écart entre les scores et la gravité clinique.
- La QVLS est évaluée à l'aide de trois mesures des résultats rapportés par les patients : l'échelle de marche à 12 éléments pour la sclérose en plaques (MSWS-12), l'échelle d'impact de la sclérose en plaques (MSIS) et le questionnaire EuroQol 5-Dimensions. Seule la MSWS-12 mesurée au 12^e mois a été analysée dans le sous-groupe de patients atteints de SPSS active. La MSWS-12 (version 2) mesure le degré d'entrave à la marche attribuable à la sclérose en plaques à l'aide de

Pour l'ensemble de la population de patients, le TPA ajusté pour les poussées confirmées est associé à une réduction du taux de 55,5 % (rapport du TPA entre les groupes de 0,445; IC à 95 % de 0,337 à 0,587; $P < 0,0001$). L'analyse à posteriori du sous-groupe de SPPS active soumise par le promoteur montre un rapport du TPA de 0,544 (IC à 95 % de 0,387 à 0,766, $P = 0,0005$) pour les poussées confirmées, qui correspond à une réduction du taux de 45,6 %.

En ce qui concerne la variation du volume des lésions en T2 (au 12^e mois) par rapport au début de l'essai, l'analyse réalisée sur l'ensemble des patients montre une différence thérapeutique de $-613,1 \text{ mm}^3$ (IC à 95 % de $-800,2$ à $-426,0$; $P < 0,0001$) à l'avantage du siponimod; toutefois, ce résultat ne respecte pas la séquence d'analyse statistique hiérarchique à cause de l'échec du critère d'évaluation qui vient au deuxième rang (diminution confirmée d'au moins 20 % de la vitesse de marche chronométrée sur 25 pieds par rapport au début de l'essai, qui n'est pas statistiquement significative). Le sous-groupe prévu défini par la survenue de poussées au cours des deux années précédant le début de l'essai montre une différence entre les groupes de traitement de [REDACTED] et de [REDACTED] chez ceux qui n'ont connu aucune poussée. L'analyse à posteriori du sous-groupe de patients atteints de SPPS active montre une différence entre les groupes de traitement de [REDACTED] pour ce qui est de la variation du volume des lésions en T2 (du début de l'essai au 12^e mois).

Effets néfastes (innocuité)

Les résultats relatifs à l'innocuité reposent sur l'ensemble de la population de patients de l'essai EXPAND et ne sont pas disponibles par sous-groupe.

- Dans l'ensemble, les événements indésirables (EI) sont plus nombreux chez les patients traités par le siponimod (88,7 %) que chez ceux traités par le placebo (81,5 %). La fréquence de chacun des EI est semblable entre les deux groupes de traitement, bien que l'hypertension soit un peu plus fréquente chez les patients traités par le siponimod (10,5 % contre 7,5 %), tout comme la nausée (6,7 % contre 3,5 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (5,9 % contre 1,5 %) et l'œdème périphérique (4,5 % contre 2,4 %).
- Dans l'essai EXPAND, des EI graves sont survenus chez 17,9 % des patients traités par le siponimod et chez 15,2 % de ceux traités par le placebo. Le nombre d'événements particuliers signalés est faible et semblable entre les groupes de traitement.
- Les proportions d'abandons de traitement pour cause d'EI sont faibles (7,6 % pour le siponimod et 5,1 % pour le placebo). [REDACTED]
- La bradycardie et l'œdème maculaire sont désignés comme étant des effets néfastes notables dans le protocole de la revue de l'ACMTS et sont plus fréquents dans le groupe du siponimod que dans celui du placebo (4,5 % contre 2,6 % et 1,6 % contre 0,2 %). Quatre décès sont survenus dans chaque groupe de traitement au cours de l'essai EXPAND.

Comparaison de traitements indirecte

Le promoteur a soumis une comparaison indirecte deux à deux ajustée (CIA) qui évalue l'efficacité du siponimod par rapport à celle de l'interféron bêta-1a, de l'interféron bêta-1b et du natalizumab chez les patients atteints de SPPS. Les données individuelles sur les patients de l'essai EXPAND ont été utilisées pour appairer et ajuster les patients avec ceux des essais comparateurs sur les interférons. La CIA a été jugée nécessaire en raison des différences entre les essais pour ce qui est des populations de patients recrutés et des variations relatives au schéma thérapeutique. Des comparaisons par paire entre le siponimod et le natalizumab, de même qu'entre le siponimod et différents produits à base d'interféron bêta utilisés à différentes posologies, ont été réalisées à l'aide de méthodes de CIA. D'après les résultats de certaines analyses, le siponimod retarderait la progression de l'incapacité par rapport à l'interféron bêta, tandis que d'autres analyses ne montrent aucune différence. Il n'y a aucune différence entre le siponimod et le natalizumab en ce qui concerne la progression de l'incapacité. Par ailleurs, on ne constate aucune différence entre les traitements pour ce qui est des analyses sur les taux de poussées, lesquelles montrent de grands IC, indiquant des résultats hautement incertains. La CIA soumise par le promoteur ne présente aucune évaluation des effets néfastes.

Bien que les méthodes utilisées pour réaliser la CIA aient respecté les principes directeurs, ces analyses montrent un certain nombre de limites qui ont des incidences sur leur validité interne et externe, dont des préoccupations concernant le chevauchement entre les comparateurs et les populations des essais sur le siponimod, et l'accessibilité des données pour permettre l'appariement et l'ajustement. L'appariement n'était pas possible pour tous les critères, et pour certaines analyses, un ajustement limité, voire nul,

pour équilibrer les modificateurs de l'effet potentiel était réalisable. La petite taille d'échantillon efficace de bon nombre des analyses confirme qu'il y a des différences importantes entre les populations de patients des essais sur le siponimod et les comparateurs. Compte tenu de ces problèmes, l'incertitude des résultats est importante. En outre, la plupart des patients faisant partie des analyses ne sont pas atteints de SPPS active, et les effets thérapeutiques signalés pour le siponimod par rapport à l'interféron s'appliquent à une population de patients n'ayant jamais reçu de traitement par un interféron. L'utilité de ces données est limitée, car les analyses ne comprennent pas que des patients atteints de SPPS active (l'indication approuvée pour le siponimod), et la plupart des patients dont la maladie a évolué vers la SPPS auraient déjà reçu un TMM.

Cout et rapport cout/efficacité

Le siponimod est offert en comprimés pelliculés de 0,25 mg et de 2 mg. Le traitement est instauré sur une période de cinq jours : il commence par une dose de 0,25 mg une fois par jour les jours 1 et 2, après quoi la dose passe à 0,5 mg une fois par jour le jour 3 (deux comprimés de 0,25 mg), à 0,75 mg une fois par jour le jour 4 (trois comprimés de 0,25 mg) et à 1,25 mg une fois par jour le jour 5 (cinq comprimés de 0,25 mg). La dose d'entretien de 2 mg est atteinte le jour 6. Si une dose est sautée durant les six premiers jours du traitement, il faut recommencer le traitement au jour 1. Aux prix soumis par le promoteur de 22,39 \$ le comprimé de 0,25 mg et de 89,32 \$ le comprimé de 2 mg, le cout du traitement est de 32 444 \$ la première année et de 32 622 \$ par année par la suite.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité qui compare le siponimod, les interférons (Extavia, Rebif, Avonex, Betaseron), le natalizumab et le TSO chez les patients atteints de SPPS active, conformément à l'indication approuvée par Santé Canada pour le siponimod. Le promoteur a élaboré un modèle de Markov pour simuler l'évolution clinique de la progression de la maladie par l'intermédiaire de 10 états de santé : les catégories de l'échelle EDSS (de 0 à 9) et le décès. L'analyse repose sur une durée de cycle annuel dans un horizon temporel de la vie entière (jusqu'à ce que le patient atteigne 101 ans). Dans chaque cycle, les patients connaissent également des rechutes (poussées aiguës de la maladie) selon une fréquence propre au score EDSS. Les patients abandonnent le traitement lorsqu'ils obtiennent un score EDSS de 7 ou plus, et on suppose qu'une proportion de patients abandonne le traitement sur la base d'autres causes. Après l'abandon du traitement, les patients passent au TSO.

Voici les principales limites de l'analyse économique du promoteur selon l'ACMTS :

- Un certain nombre de problèmes ont été soulevés concernant la validité du modèle, de même que des erreurs dans le code du modèle. Bien que le promoteur ait effectué les corrections demandées, ce fait limite grandement le degré de confiance des résultats du modèle.
- L'efficacité clinique comparative du siponimod et des interférons repose sur une CIA qui évalue des patients atteints de SPPS. On ne sait pas avec certitude si ces effets thérapeutiques relatifs s'appliqueraient aux patients atteints de SPPS active.
- Des hypothèses inappropriées relatives à la mortalité selon l'échelle EDSS entraînent une surestimation du risque de mortalité associé à des scores EDSS élevés et surestiment donc le bénéfice du retard de la progression de la maladie.
- Des préoccupations ont été soulevées concernant la validité des hypothèses utilisées pour calculer les valeurs d'utilité par degré de l'échelle EDSS. Ces hypothèses surestiment probablement les valeurs de désutilité associées à des états plus graves de la maladie et surestiment donc le bénéfice du retard de la progression de la maladie.
- L'hypothèse d'une amélioration de l'état de santé (c.-à-d. une proportion de patients passant à un meilleur score EDSS) n'est pas appuyée par les experts cliniciens consultés par l'ACMTS.
- Dans l'analyse de référence du promoteur, les données sur l'efficacité relative du TSO ne reposent pas sur une population atteinte de SPPS active.
- Les données relatives à la mortalité, aux couts, aux utilités et à la progression de la maladie ne sont pas propres à une population atteinte de SPPS; seules les caractéristiques de départ des populations et la fréquence annuelle des poussées selon le score EDSS le sont.
- Un seul TMM (natalizumab) a été comparé au siponimod. Toutefois, peu de détails sont fournis sur les méthodes utilisées pour établir les estimations de l'efficacité relative pour cette comparaison.

L'ACMTS a réalisé une nouvelle analyse pour aborder les problèmes relatifs à la mortalité, aux valeurs d'utilité et à l'amélioration de l'état de santé pour la comparaison entre le siponimod et le TSO, mais elle n'a pas été en mesure de répondre aux préoccupations relatives aux données qui ne concernent pas exclusivement une population atteinte de SPPS active.

Par rapport au TSO, le siponimod est associé à des AVAQ différentielles de 0,75 et à des coûts différentiels liés aux soins de santé de 146 424 \$, entraînant un RCED de 194 007 \$ par AVAQ. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ, une réduction de prix de 63 % serait nécessaire pour que le siponimod soit considéré comme rentable.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 juin 2020

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.