



Recommandation finale du Comité canadien d'expertise sur les médicaments – **Version en langage clair**

FINGOLIMOD

(Gilenya – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Indication: sclérose en plaques

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que Gilenya, appelé aussi le fingolimod, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente pour les patients qui répondent aux critères suivants :

- absence de réponse à une préparation d'interféron bêta (par ex. Avonex, Rebif) et à l'acétate de glatiramer (appelé aussi Copaxone) administrés durant une cure complète de durée appropriée ou présence de contre-indications (soit une impossibilité de prendre ces traitements pour des raisons médicales) à ces traitements ;
- deux périodes de rechute invalidante (soit des attaques) dans l'année écoulée ;
- apparition de nouvelles lésions T2 (signe d'inflammation et de lésions des tissus) depuis le dernier examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou mise en évidence d'une lésion par le gadolinium (signe d'inflammation active continue et de dommages aux tissus).

En outre, le Comité recommande l'arrêt du traitement par Gilenya 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 avant l'initiation du traitement) 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 une étude médicale (TRANSFORMS), le Comité estime que Gilenya et l'interféron bêta 1a sont d'efficacité similaire. Bien que les résultats de l'étude semblent meilleurs pour les patients du groupe sous Gilenya, selon le taux de rechute annualisé et des scores d'incapacité, les différences entre ces traitements sont de peu d'ampleur. En outre, il n'y a pas de différences entre Gilenya et l'interféron bêta 1a quant à la qualité de vie.

Recommandation en langage clair

2. Le coût annuel du traitement par Gilenya aux doses recommandées (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 solutions 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 coûteux est injustifiée en l'absence d'effet bénéfique notable et soutenu.

À souligner :

Après avoir examiné les données probantes, 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 :

Modulateur du récepteur de la sphingosine 1, Gilenya régule le fonctionnement du système immunitaire. Gilenya baisse le nombre de lymphocytes T dans le sang en empêchant leur libre circulation dans l'organisme. Avec la SEP, lorsque les lymphocytes atteignent le cerveau et la moelle épinière, ils peuvent entraîner l'inflammation qui contribue à la perte de myéline. Gilenya pourrait empêcher l'arrivée de ces cellules au cerveau et à la moelle épinière. Cependant, étant donné le rôle important joué par les lymphocytes dans la lutte de l'organisme contre l'infection, un effet indésirable considérable de Gilenya est le risque accru d'infections en raison du nombre réduit des cellules dans le sang qui défendent l'organisme contre les infections.

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Gilenya en monothérapie (soit seul et non pas en combinaison avec d'autres traitements contre la SEP) dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente afin de réduire la fréquence de l'exacerbation (soit des aggravations) et de ralentir la progression de l'invalidité physique. En vertu de l'indication approuvée par Santé Canada, Gilenya est recommandé en général en cas de réponse incomplète ou d'intolérance à un traitement de la SEP.

Gilenya se vend en capsules de 0,5 mg, et la dose recommandée par Santé Canada est de 0,5 mg une fois par jour.

Synthèse des constatations du CCEM :

En prenant sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen des études médicales portant sur Gilenya et l'examen de l'information économique préparée par le fabricant. Le Comité a également pris en compte les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des patients ayant la condition pour laquelle ce médicament est indiqué ou qui pourraient utiliser ce médicament.

Essais cliniques

L'examen méthodique a compris deux études médicales des adultes atteints de SEP récurrente-rémittente, conformément aux critères de McDonald révisés en 2005. L'étude TRANSFORMS, avec 1 292 patients, a duré 12 mois à plusieurs endroits et a comparé Gilenya 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'étude FREEDOMS, avec 1 272 patients, a duré 24 mois à

Recommandation en langage clair

plusieurs endroits et a comparé Gilenya à deux doses (0,5 mg et 1,25 mg par jour) et le placebo (soit une pilule sans médicament actif). Les deux études comptaient 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 précédents, et ayant un score à l'échelle EDSS de 0 à 5,5.

Les participants des deux études 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 études TRANSFORMS et FREEDOMS). Pour ce qui est du pourcentage de participants présents à la fin de l'essai, il est de 89 % dans l'étude TRANSFORMS et de 81 % dans l'étude FREEDOMS.

Ces deux études présentent des lacunes. Par exemple, tous les patients dans ces études n'étaient pas à un stade similaire de leur maladie (selon l'hétérogénéité importante sur le plan du score d'incapacité) et il y a la possibilité que les patients ayant reçu l'interféron bêta 1a ait pu deviner leur traitement en raison des symptômes d'allure grippale qui se manifestent souvent avec des traitements par interféron. Le Comité a examiné les résultats d'une analyse d'un certain nombre d'études différentes sur les traitements contre la SEP [*les résultats inédits de cette analyse 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 que le principal critère de jugement des deux études (taux de rechute annualisé) n'est pas forcément très pertinent 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'études médicales comparant Gilenya à d'autres préparations d'interféron bêta 1, au glatiramer ou au natalizumab (appelé aussi Tysabri).

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 études TRANSFORMS et FREEDOMS.

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 (soit la marche), le mouvement des bras et l'état cognitif (la pensée) ; les résultats s'expriment par la moyenne des trois composantes sous forme d'écart réduit.

L'étude 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'étude FREEDOMS n'évalue pas la qualité de vie, ni la fatigue.

Recommandation en langage clair

Résultats

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

Efficacité

- Le taux de rechute annualisé est plus bas dans le groupe sous Gilenya que dans les groupes de l'interféron (0,16 comparativement à 0,33) et du placebo (0,18 par rapport à 0,40). Des résultats similaires ont été constatés chez les patients ayant été traités auparavant et chez ceux n'ayant pas subi de traitement encore dans les études TRANSFORMS et FREEDOMS. Le pourcentage de patients exempts de rechute est plus élevé dans le groupe sous Gilenya que dans le groupe de l'interféron de l'étude TRANSFORMS (83 % contre 69 %) et que dans le groupe du placebo de l'étude FREEDOMS (70 % comparativement à 46 %).
- L'amélioration de l'état fonctionnel selon le questionnaire MSFC est de plus grande ampleur dans le groupe sous Gilenya que dans les groupes de l'interféron et du placebo ; cependant, le Comité estime que la différence entre les groupes n'a pas d'importance pour le patient. Quant à l'état fonctionnel évalué selon l'échelle EDSS, il s'améliore plus dans le groupe sous Gilenya que dans le groupe du placebo, mais le Comité juge que la différence n'a pas d'importance pour le patient.
- Quant au pourcentage de participants dont l'incapacité ne progresse pas, il est plus important pour Gilenya (88 %) en comparaison au placebo (81 %), mais environ le même entre Gilenya et l'interféron (94 % comparativement à 92 %).
- Il n'y a pas de différences entre Gilenya 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 sous Gilenya que dans le groupe de l'interféron (1,7 contre 2,6). Il en va de même par rapport au groupe du placebo dans l'étude FREEDOMS (2,5 comparativement à 9,8).

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Quant à l'incidence des effets indésirables graves ou des abandons pour cause d'effet indésirable, le pourcentage est similaire entre Gilenya à la dose de 0,5 mg et l'interféron ou le placebo.
- Les patients éprouvant un effet indésirable sont moins nombreux dans le groupe sous Gilenya à raison de 0,5 mg que dans le groupe de l'interféron (86 % comparativement à 92 %) dans l'étude TRANSFORMS. 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 Gilenya (37 % contre 4 %). Dans l'étude FREEDOMS, il n'y a pas de différences réelles entre Gilenya à raison de 0,5 mg et le placebo quant à l'incidence des effets indésirables (94 % par rapport à 93 %).
- Dans l'étude TRANSFORMS, deux participants sous Gilenya à la dose de 1,25 mg sont décédés des suites d'une infection herpétique. Le Comité souligne d'autres effets néfastes potentiels de Gilenya, notamment des incidents cardiovasculaires tels que le

Recommandation en langage clair

bloc atrioventriculaire (rupture dans la conduction des impulsions électriques du cœur) et l'hypertension, et l'élévation des enzymes hépatiques dans le sang.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté de l'information économique qui compare la rentabilité de Gilenya à l'interféron bêta 1a dans deux groupes de patients différents :

- des patients atteints de 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
- des 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 de Gilenya des points de vue de la progression de l'incapacité et du taux de rechute par an d'une analyse de l'étude FREEDOMS ; quant aux données sur l'efficacité de l'interféron, elles proviennent d'une analyse de différentes études. Les taux d'abandon du traitement par Gilenya ou l'interféron bêta 1a sont issus d'un certain nombre d'études.

Le fabricant a calculé la rentabilité de Gilenya durant l'horizon temporel de 25 ans en fonction de l'état du patient selon l'échelle EDSS et, des coûts médicaux et la qualité de vie. L'analyse du fabricant suppose que chaque rechute (quel que soit la gravité ou la durée) entraîne les mêmes coûts médicaux et réduction de la qualité de vie.

Le PCEM a cerné des lacunes dans les analyses du fabricant, lesquelles pourraient influencer sur l'estimation de la rentabilité du médicament. La rentabilité de Gilenya n'est pas aussi bonne lorsque Gilenya est comparé à d'autres médicaments, tels le glatiramer et d'autres interférons, ou aux soins de soutien optimaux (soit un traitement autre qu'avec les médicaments contre la SEP). Un certain nombre d'hypothèses dans l'analyse économique du fabricant sont empreintes d'incertitude, dont la valeur du lien correspondant aux états de santé déterminés par l'échelle EDSS et la qualité de vie, l'effet de Gilenya sur la rechute et la progression de l'incapacité, et la durée de l'effet bénéfique, et les hypothèses relatives à l'évolution de la maladie. Lorsque des hypothèses ayant trait à ces éléments sont plus modérées, Gilenya ne semble pas aussi rentable que suggéré par l'analyse du fabricant.

Le coût annuel du traitement par Gilenya aux doses recommandées (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, les

Recommandation en langage clair

patients souhaitent 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 du patient sont la fatigue et les réactions au site d'injection.

- Les patients attendent du premier médicament en administration orale indiqué dans la SEP (Gilenya) 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 Gilenya à la dose de 1,25 mg (dose non approuvée au Canada), le Comité fait remarquer que les données sur l'innocuité de Gilenya 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 de Gilenya 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 :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.cadth.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.cadth.ca/fr>).

À propos du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM)

Le CCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de

Recommandation en langage clair

représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que les renseignements de nature confidentielle n'y paraissent pas.

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.