

GILENYA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Gilenya

Dénomination commune : Fingolimod

Fabricant : Novartis

Forme : Capsule

Teneur : 0,5 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate présents notamment à la surface des lymphocytes auto-agressifs. Il inhibe leur sortie des ganglions lymphatiques et, par ricochet, leur infiltration dans le système nerveux central. Il est indiqué « en monothérapie pour le traitement des patients atteints de la forme rémittente de la sclérose en plaques (SEP) afin de réduire la fréquence des poussées cliniques et de ralentir la progression de l'incapacité physique. L'emploi du fingolimod est généralement recommandé chez les patients qui n'ont pas bien répondu à un ou à plusieurs traitements contre la SEP ou qui y sont intolérants ». Actuellement, d'autres immunomodulateurs pour traiter cette maladie figurent sur les listes de médicaments : l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}) ou intramusculaire (Avonex^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}), le glatiramère (Copaxone^{MC}) et le natalizumab (Tysabri^{MC}). Le fingolimod constitue le premier médicament par voie orale à être commercialisé au Canada pour le traitement de la SEP et qui, de surcroît, possède un mécanisme d'action différent des autres molécules précitées. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'inscrire Gylenia^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011 Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, qui reposait principalement sur les études FREEDOMS (Kappos 2010) et TRANSFORMS (Cohen 2010), l'INESSS avait conclu que le fingolimod est plus efficace qu'un placebo et qu'Avonex^{MC}, pour contrôler l'activité inflammatoire de la SEP de forme rémittente. En effet, il réduit le nombre de poussées et de lésions détectées à l'imagerie médicale, chez les patients avec un score d'atteinte fonctionnelle à l'échelle *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) inférieur ou égal à 5,5. De plus, le fingolimod ralentit faiblement la progression de l'incapacité par rapport au placebo. Pour ces raisons, l'INESSS avait reconnu la valeur thérapeutique du fingolimod, bien qu'elle soit modestement incrémentale. Toutefois, à son avis, l'étude de Cohen (2010) et la comparaison mixte non publiée soumise à cette époque ne permettaient pas de conférer avec certitude des bénéfices supplémentaires au fingolimod, par rapport à d'autres immunomodulateurs, sur le ralentissement de la progression de l'incapacité physique.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Dans sa demande de réévaluation, le fabricant propose un critère d'utilisation pour le fingolimod différent de celui suggéré initialement. La population maintenant ciblée est celle des patients non répondants. Ceux-ci sont définis ainsi : les patients qui, malgré l'usage d'un immunomodulateur dans l'année qui précède, ont eu un nombre égal ou supérieur de poussées cliniques par rapport à celui de l'année antérieure à la prise de cet immunomodulateur. Outre les études précitées, trois nouvelles publications ont été examinées dans les présents travaux : l'étude de Khatri (2011) et deux affiches présentées au 63^e congrès de l'American Academy of Neurology en avril 2011 (Cohen et Devonshire).

L'étude de Khatri est une prolongation d'une durée d'un an de l'essai de Cohen (2010) de même durée. Au cours de celle-ci, les patients recevant le fingolimod dans l'étude originale continuent le même traitement, alors que ceux qui recevaient Avonex^{MC} ont été répartis aléatoirement, à double insu, en deux groupes pour le transfert au fingolimod, à la dose de 0,5 mg ou de 1,25 mg. Un des objectifs de cette prolongation est de comparer l'effet de ce transfert de traitement sur le contrôle de la maladie. L'autre consiste à évaluer les conséquences d'un délai à administrer le fingolimod.

Les résultats semblent démontrer que les sujets qui passent d'Avonex^{MC} au fingolimod connaissent une amélioration quant au taux annualisé de poussées et aux paramètres recueillis à l'imagerie médicale. De plus, ils n'ont pas atteint le même niveau d'efficacité que ceux qui ont été maintenus sur le fingolimod pendant 24 mois. Enfin, ces derniers ont bénéficié d'un maintien de l'efficacité du fingolimod durant cette période.

L'INESSS est d'avis qu'il faut interpréter ces résultats avec prudence, car le type de devis utilisé présente un niveau de preuve relativement faible. De fait, selon les objectifs poursuivis précités, il s'agit d'une cohorte prospective ou d'une cohorte historique, avec leurs faiblesses méthodologiques, qui sont même soulignées par les auteurs.

L'affiche de Devonshire rapporte les résultats d'une analyse rétrospective de sous-groupes de l'étude de Kappos. Elle vise à comparer l'efficacité du fingolimod à celle du placebo sur la réduction de la progression de l'incapacité, et ce, en fonction de différentes caractéristiques de base de la population. Les résultats sont en faveur du fingolimod dans tous les sous-groupes, mais pas toujours de façon statistiquement significative.

L'affiche de Cohen rapporte les résultats d'une analyse rétrospective de sous-groupes de l'étude de Cohen (2010) et de sa prolongation. De fait, elle vise à évaluer l'efficacité du fingolimod chez les personnes qui ont reçu un immunomodulateur dans l'année qui précède leur participation à l'étude de Cohen (2010), selon le degré d'activité de leur maladie. Pour le sous-groupe dont les caractéristiques correspondent à la population visée par le critère d'utilisation proposé par le fabricant, le taux annualisé de poussées sur 12 mois était inférieur avec le fingolimod comparativement à Avonex^{MC} et le ratio qui en découlait était en faveur du fingolimod ($p < 0,001$).

En conclusion, l'INESSS est d'avis que les trois publications analysées apportent peu d'information nouvelle pour documenter l'effet du fingolimod chez la clientèle ciblée par le fabricant dans sa demande de réévaluation. Il n'y a notamment aucun résultat concernant la progression de l'incapacité.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût annuel de traitement avec le fingolimod est de 31 087 \$. Il est semblable à celui du natalizumab. Par contre, il est supérieur au coût de traitement du glatiramère et des interférons bêta, qui varie entre 15 768 \$ et 22 118 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée évalue le ratio coût-utilité différentiel entre le fingolimod et Avonex^{MC} chez la population ciblée par le fabricant. Dans cette analyse, il est supposé que les patients qui abandonnent leur traitement à la suite d'effets indésirables se verront offrir les meilleurs soins de soutien. Voici les principales caractéristiques de cette étude :

- un modèle de Markov étudie les transitions entre différents états : la SEP de forme rémittente, la SEP progressive secondaire et la mort. L'atteinte fonctionnelle dans chacun des états varie selon dix niveaux de l'échelle EDSS;
- l'horizon temporel est de 25 ans;
- les données d'efficacité du fingolimod proviennent d'une analyse *post hoc* de l'étude de Kappos qui a ciblé le sous-groupe de sujets non répondants selon la définition précitée. Les données d'efficacité d'Avonex^{MC}, exprimées en risques relatifs, proviennent de la comparaison mixte soumise lors de la première évaluation, mais pour la population générale;
- les mesures d'utilité proviennent de l'étude d'Orme (2007);
- une perspective sociétale a été choisie. Elle inclut notamment le coût des éléments suivants : administration des médicaments, visites médicales, hospitalisations, soins à domicile, réaménagement du domicile, temps de l'aidant naturel et invalidités de courte ou longue durée.

Le modèle incorpore des avantages en faveur du fingolimod comparativement à Avonex^{MC}

[REDACTED], dont les conclusions n'avaient pas été reconnues par l'INESSS. Au surplus, l'étude de Cohen ne révélait aucune différence entre le fingolimod et Avonex^{MC} sur la progression de l'incapacité.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratio coût-utilité différentiel entre le fingolimod et Avonex^{MC} chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente, considérés comme non-répondeurs^a

Stratégie	Coût différentiel total moyen par patient	QALY différentiel moyen par patient
Fabricant		
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ		
Fingolimod par rapport à Avonex ^{MC}		
Ratio coût-utilité	■ \$/QALY gagné	
PERSPECTIVE SOCIÉTALE		
Fingolimod par rapport à Avonex ^{MC}		
Ratio coût-utilité	■ \$/QALY gagné	
ANALYSES DE SENSIBILITÉ		
Déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné	
Probabilistes	La probabilité que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné est de ■.	
INESSS		
Ratio coût-utilité	Supérieur à 100 000 \$/QALY gagné	

a Patients ayant reçu un immunomodulateur dans l'année précédant l'étude clinique et qui avaient un nombre inchangé ou supérieur de poussées cliniques dans cette année par rapport à l'année qui la précédait

Selon l'INESSS, le modèle développé représente adéquatement l'évolution de la maladie. Toutefois, les résultats concernant le sous-groupe de sujets visé par le fabricant proviennent d'une analyse *post hoc* non publiée. L'efficacité du fingolimod chez ce sous-groupe a été comparée à celle d'Avonex^{MC} chez l'ensemble des sujets atteints de SEP de forme rémittente. Cela correspond donc à des populations possiblement différentes sur le plan de l'activité de la maladie. De plus, les études avec Avonex^{MC} visaient des personnes n'ayant jamais reçu un immunomodulateur alors que toutes celles du sous-groupe de l'étude de Kappos y avaient déjà été exposées.

Le ratio coût-utilité présenté par le fabricant est élevé. De plus, sur la base de l'appréciation faite par l'INESSS de la valeur thérapeutique du fingolimod, seul l'avantage attribué au fingolimod sur la réduction du taux de poussées annualisé a été reconnu par rapport à Avonex^{MC}. La modification de la valeur des risques relatifs associés à la progression de l'incapacité génère des ratios coût-utilité encore plus élevés. En somme, le fingolimod ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le fingolimod constitue le premier médicament offert sous forme orale pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Cette voie d'administration a le mérite d'être moins contraignante pour les patients à plusieurs égards : plus d'autonomie pour la prise du médicament, aucun enseignement requis pour la technique d'administration, moins de déplacements pour recevoir l'injection intramusculaire et sollicitation moindre des aidants naturels ou des ressources professionnelles du système de santé, le cas échéant.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En ce moment, il serait hasardeux de prétendre que l'arrivée de ce nouveau médicament amènerait une meilleure adhésion au traitement, particulièrement lorsque le fardeau de la maladie s'accroît avec le temps. Cette adéquation reste à démontrer.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Gilenya^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cohen J, Francis G, Li B, et coll.** The benefits if fingolimod (FTY720) in patients with active multiple sclerosis despite previous treatment:phase 3 results from TRANSFORMS and the TRANSFORMS extension. American Academy of Neurology 63rd Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, 9-16 April 2011.
- **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et coll.** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med 2010;362(5):402-15. (Étude TRANSFORMS)
- **Devonshire V, Havrdova E, O'Connor P, et coll.** Fingolimod (FTY720) reduces the risk of 3-month confirmed disability progression:sub-group analysis from the 24-month FREEDOMS study in relapsing MS. American Academy of Neurology 63rd Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, 9-16 April 2011.
- **Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et coll.** A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362(5):387-401. (Étude FREEDOMS)
- **Khatri B, Barkhof F, Comi G, et coll.** Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis; a randomised extension of TRANSFORMS study. LancetNeurol 2011;10:520-20.
- **Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et coll.** The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. Value Health 2007;10(1):54-60.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).