

## TECFIDERA<sup>MC</sup> – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

FÉVRIER 2014

**Marque de commerce :** Tecfidera

**Dénomination commune :** Diméthyle (fumarate de)

**Fabricant :** Biogen

**Forme :** Capsule longue action

**Teneur :** 120 mg

### Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

---

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le fumarate de diméthyle est indiqué « comme monothérapie pour le traitement des formes rémittentes ou cycliques de la sclérose en plaques (SEP) afin de diminuer la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder la progression de l'incapacité ». Il agit principalement en activant la voie de signalisation Nrf2 (*nuclear 1 factor (erythroid-derived 2)-like 2*) qui constitue la principale défense cellulaire contre le stress oxydatif. Cependant, son mécanisme d'action n'est pas établi pour l'indication demandée. Actuellement, d'autres immunomodulateurs pour traiter la SEP figurent à la section des médicaments d'exception des listes : l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif<sup>MC</sup>) ou intramusculaire (Avonex<sup>MC</sup>), l'interféron bêta-1b (Betaseron<sup>MC</sup> et Extavia<sup>MC</sup>), le glatiramère (Copaxone<sup>MC</sup>) et, pour la forme à évolution rapide, le natalizumab (Tysabri<sup>MC</sup>). Le fumarate de diméthyle s'administre par la voie orale. Il s'agit de la première évaluation de Tecfidera<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

La SEP est une maladie auto-immune neurodégénérative chronique du système nerveux central (SNC). Cette maladie touche de 55 000 à 75 000 personnes au Canada. Elle se manifeste par la présence d'incapacités diverses, parmi lesquelles on retrouve notamment des déficiences physiques et cognitives, de la fatigue, de la douleur, de la dépression et une dysfonction vésicale. Chez la plupart des patients, la maladie présente une phase initiale de forme rémittente, qui se caractérise par des poussées symptomatiques aiguës ponctuées de périodes de rémission complète ou partielle (effets résiduels). Les lésions inflammatoires aiguës du SNC sont caractéristiques de l'aspect auto-immun de la maladie, tandis que l'accumulation des effets résiduels des lésions contribue à son aspect neurodégénératif. De surcroît, la SEP est associée à une progression irréversible. Aucun des médicaments utilisés pour le traitement de la SEP ne permet de guérir la maladie. Les médicaments disponibles aident à réduire la fréquence des poussées et à ralentir la progression de la maladie, tout en réduisant le nombre et l'intensité des lésions observées aux examens par imagerie médicale.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études DEFINE (Gold 2012) et CONFIRM (Fox 2012) ainsi que l'affiche de Bar-Or (2013) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du fumarate de diméthyle. Une revue systématique accompagnée d'une comparaison mixte non publiée a également été considérée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

L'étude DEFINE est un essai multicentrique à répartition aléatoire et en double-insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de deux posologies de fumarate de diméthyle à celles d'un placebo. Elle a été menée chez 1 234 patients atteints de SEP de forme rémittente. Afin d'être admissibles à l'étude, les participants devaient présenter un score de 0 à 5 sur l'échelle *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Leur maladie devait être active, définie par la survenue d'au moins une poussée durant les 12 derniers mois précédant ou la présence d'au moins une lésion rehaussée par le gadolinium (Gd) détectée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les 6 semaines avant la répartition aléatoire. Une dose de 240 mg de fumarate de diméthyle était administrée deux ou trois fois par jour. Il convient de noter que seule la posologie biquotidienne est recommandée par Santé Canada. Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients qui ont présenté une poussée durant un traitement de deux ans. Les paramètres d'efficacité ont été analysés selon l'intention de traiter, qui était définie comme étant tous les patients répartis aléatoirement qui ont pris au moins une dose. Les paramètres d'imagerie étaient analysés chez un sous-groupe de patients de sites où l'IRM était disponible. Les patients pouvaient changer de traitement à la suite d'une poussée survenue après un certain délai de traitement ou encore d'une progression de l'incapacité sans égard à la durée de traitement. Les données obtenues jusqu'à la substitution du traitement étaient alors utilisées dans l'analyse.

L'étude CONFIRM est également un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu qui possède un devis très semblable à l'étude précédente. Cependant, l'étude comptait un groupe additionnel de patients traités, sans insu, avec une injection sous-cutanée quotidienne de 20 mg de glatiramère. Malgré la présence de ce groupe, l'étude n'avait pas comme objectif d'analyser la supériorité ou la non-infériorité entre celui-ci et le groupe traité avec le fumarate de diméthyle. Le paramètre d'évaluation principal était la fréquence annualisée des poussées durant le traitement de deux ans.

Les principaux résultats obtenus de chacune des études pour l'administration biquotidienne de fumarate de diméthyle sont présentés dans le tableau suivant.

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

Principaux résultats d'efficacité après un traitement de deux ans durant l'étude DEFINE (Gold 2012) et l'étude CONFIRM (Fox 2012)

Paramètres d'évaluation	DEFINE		CONFIRM		
	Fumarate de diméthyle (n = 410)	Placebo (n = 408)	Fumarate de diméthyle (n = 359)	Placebo (n = 363)	Glatiramère (n = 350)
Proportion de patients ayant eu une poussée RRI (IC 95%) <sup>a</sup>	27 % 0,51 (0,40 à 0,66)	46 %	29 % 0,66 (0,51 à 0,86)	41 %	32 %
Fréquence annualisée des poussées Valeur de p	0,17 p < 0,001	0,36	0,22 p < 0,001	0,40	0,29
Proportion de patients ayant une progression de l'incapacité RRI (IC95 %) <sup>a</sup>	16 % 0,62 (0,44 à 0,87)	27 %	13 % 0,79 (0,52 à 1,19)	17 %	16 %
Nombre moyen de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T <sub>2</sub> Valeur de p	2,6 p < 0,001	17	5,1 p < 0,001	17,4	8,0
Nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium RC (IC95 %) <sup>b</sup>	0,1 0,10 (0,05 à 0,22)	1,8	0,5 0,26 (0,15 à 0,46)	2,0	0,7

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 % comparativement au placebo

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 % comparativement au placebo

Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Leurs forces méthodologiques et les éléments clés retenus sont les suivantes :

- Le devis est multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu.
- Le nombre de patients est suffisant et leurs caractéristiques sont bien détaillées.
- Les sujets à l'étude sont bien répartis entre les deux groupes.
- Dans l'ensemble, les sujets correspondent aux patients québécois devant être traités. Les scores EDSS représentent les patients qui sont habituellement traités en clinique. Environ 40 % des patients de l'étude DEFINE et 29 % de l'étude CONFIRM avaient reçu un traitement antérieur pour la SEP avant leur inclusion à l'étude.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont jugés adéquats, soit la proportion de patients ayant eu une poussée durant le suivi de deux ans pour l'étude DEFINE et le taux annualisé de poussées pour l'étude CONFIRM.
- Les paramètres d'imagerie étaient évalués par un comité central sous insu et les paramètres cliniques étaient validés par un comité indépendant.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur un certain nombre de variables afin de démontrer la robustesse des résultats.

Certaines limites méthodologiques sont également identifiées, soit :

- Même si certaines précautions étaient prévues au devis de l'étude pour en minimiser les conséquences, les bouffées vasomotrices associées au fumarate de diméthyle aurait pu compromettre le maintien de l'insu pour certains patients.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- Les paramètres d'imagerie ne sont qu'évalués dans un sous-groupe de patients qui regroupait moins de 50 % de la cohorte totale.
- Les évaluations indépendantes d'imagerie n'étaient pas effectuées par le même groupe d'experts d'une étude à l'autre.
- L'absence de comparaison statistique des résultats obtenus avec le fumarate de diméthyle et ceux observés avec le glatiramère dans l'étude CONFIRM.

En considérant ces éléments, il est jugé que la validité interne et externe des études sont adéquates.

Les résultats de chacune des études indiquent que l'usage du fumarate de diméthyle durant deux ans entraîne une réduction statistiquement significative de la proportion de patients présentant au moins une poussée ainsi que de la fréquence annualisée de celles-ci. Dans l'étude DEFINE, tous les paramètres d'évaluation secondaires cliniques et d'imagerie sont également en faveur du médicament de façon statistiquement significative. Ces résultats sont jugés d'une ampleur cliniquement importante. La plupart des paramètres d'évaluation de l'étude CONFIRM démontrent également un avantage pour le fumarate de diméthyle. Cependant, les résultats quant à la progression de l'incapacité ne sont pas statistiquement différents de ceux obtenus avec le placebo, quoique la tendance soit tout de même en faveur du traitement à l'étude. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le groupe placebo présente un taux de progression plus faible dans l'essai CONFIRM que celui habituellement observé, ce qui diminue ainsi l'ampleur de la différence avec l'agent actif. Toutefois, l'analyse préplanifiée de Bar-Or combinant les résultats des études DEFINE et CONFIRM montre que le risque de progression de l'incapacité est réduit de 32 % sur 2 ans comparativement au placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,68 (IC95 % : 0,58 à 0,88;  $p = 0,034$ ).

Quant à l'efficacité du glatiramère, elle s'est avérée supérieure au placebo pour tous les paramètres, à l'exception de la proportion de personnes ayant éprouvé une progression de l'incapacité qui ne s'en distingue pas. Rappelons que l'incapacité du groupe recevant le placebo avait moins progressé dans l'étude CONFIRM que ce qui était attendu. La comparaison indirecte du glatiramère et du fumarate de diméthyle laisse croire que ce dernier est plus efficace que l'immunomodulateur. Or, l'INESSS ne peut adhérer à cette supposition en l'absence d'une analyse statistique. Cependant, les intervalles de confiance relatifs aux résultats du glatiramère et du fumarate de diméthyle se chevauchent tous. Tout au plus, peut-on conclure que l'ampleur de leurs effets se ressemble.

En ce qui concerne l'innocuité, certains effets indésirables sont observés plus fréquemment avec le fumarate de diméthyle qu'avec le placebo, notamment les effets gastro-intestinaux et les bouffées vasomotrices. Leur fréquence était plus élevée durant le premier mois de traitement. Selon les experts consultés, ceci pourrait s'expliquer par l'absence d'augmentation progressive des doses au départ de l'étude. La fréquence des effets indésirables menant à un arrêt du placebo ou du fumarate de diméthyle est similaire. En revanche, les effets gastro-intestinaux et les bouffées vasomotrices ont provoqué plus d'arrêts de traitement chez les patients traités avec le fumarate de diméthyle. Celui-ci peut parfois également entraîner une réduction du nombre de leucocytes et de lymphocytes. Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, une infection opportuniste aux conséquences irréversibles ou fatales, n'a été rapporté dans les deux études avec le fumarate de diméthyle. Toutefois, une recherche documentaire a permis d'en répertorier chez des personnes qui l'ont reçu comme traitement du

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

psoriasis, selon une incidence de 4 cas par 180 000 patients-année. Finalement, les réactions locales au site d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le glatiramère durant l'essai CONFIRM.

Aucun essai clinique n'évalue directement l'efficacité et l'innocuité du fumarate de diméthyle comparativement à celles des autres traitements de la SEP. Afin de pallier cette absence de données, le fabricant a soumis une comparaison indirecte mixte de traitement et une méta-analyse non publiées basées sur 22 études contrôlées à répartition aléatoire. Cette analyse se caractérise par plusieurs incertitudes qui découlent des différences notables quant aux devis et aux caractéristiques de base des populations des études utilisées. Prenant en considération ces limites méthodologiques, il apparaît difficile de porter une conclusion valide eu égard à la cette comparaison indirecte.

### **Besoin de santé**

Quelques médicaments déjà inscrits sur les listes de médicaments sont utilisés pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Tous ces traitements s'administrent par voie parentérale. Le fumarate de diméthyle constitue une option de traitement supplémentaire qui se caractérise, entre autres, par son administration par voie orale. En effet, comparativement aux traitements actuels, la convivialité de son mode d'administration pourrait améliorer l'adhésion au traitement, bien que le niveau de preuve demeure limité. Dans un contexte de maladie chronique, l'adhésion est un facteur essentiel à l'atteinte des objectifs thérapeutiques. De surcroît, une faible adhésion peut mener à une perte de contrôle de la maladie et, conséquemment, à une augmentation des coûts de santé (Steinberg 2010). Ainsi, en tenant compte de son efficacité, de son profil d'effets indésirables et de la convivialité de sa voie d'administration, le fumarate de diméthyle pourrait constituer une réponse significative à un besoin de santé non comblé dans le traitement de la SEP de forme rémittente.

**En conclusion**, deux études de phase III de bonne qualité méthodologique associent l'usage du fumarate de diméthyle à une réduction du nombre de patients présentant au moins une poussée et de la fréquence annualisée de celles-ci comparativement au placebo. Les résultats concernant la progression de l'incapacité sont en faveur du fumarate de diméthyle, mais leur signification statistique n'est pas robuste d'une étude à l'autre. Le profil d'effets indésirables du fumarate de diméthyle se caractérise principalement par des bouffées vasomotrices et des effets gastro-intestinaux, ce qui diffère des autres traitements de la SEP notamment concernant les réactions au site d'injection. En conséquence, l'INESSS est d'avis que le fumarate de diméthyle satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente.

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

Le coût annuel de traitement avec la dose usuelle de fumarate de diméthyle est de ■■■ \$. Ce dernier est supérieur à celui du glatiramère (15 768 \$) et des interférons bêta (18 084 \$ à 18 651 \$), à l'exception de l'interféron bêta-1a administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine (22 706 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est soumise par le fabricant. Basée sur l'hypothèse d'une efficacité différentielle du fumarate de diméthyle comparativement à plusieurs options, notamment le glatiramère, les interférons bêta, le fingolimod et le natalizumab, l'analyse a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de ces

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

derniers chez une population atteinte de SEP de forme rémittente. Puisque l'INESSS est d'avis que les conclusions de la comparaison mixte de traitement ne permettent pas de conférer avec certitude des bénéfices supplémentaires au fumarate de diméthyle par rapport aux autres immunomodulateurs, l'étude coût-utilité n'est pas retenue.

Aucune donnée probante résultant d'une comparaison directe ne permet de positionner le fumarate de diméthyle par rapport aux options de première intention de traitement. Ainsi, la mise en parallèle des données d'efficacité et d'innocuité du produit et du glatiramère (étude CONFIRM) représente l'alternative jugée la plus pertinente pour des fins de comparaison. Selon l'INESSS, malgré l'absence d'avantage thérapeutique avec le fumarate de diméthyle comparativement à son comparateur, des différences existent entre ces produits à l'égard de certains paramètres cliniques et économiques. Ainsi, une analyse coûts-conséquences a été réalisée par l'INESSS.

### Analyse coûts-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le fumarate de diméthyle et le glatiramère

	Fumarate de diméthyle	Glatiramère
Coûts annuels d'acquisition des traitements	0 \$	15 768 \$
<b>Avantage le glatiramère</b>		
Administration Voie Coût pour le système de soins	Orale 0 \$	Sous-cutanée 0 \$ <sup>a</sup>
<b>Profils similaires</b>		
Suivi Formule sanguine complète Coûts annuels en services de laboratoire Visite chez le neurologue	Au début puis, tous les 6 à 12 mois Faibles Identique pour tous les traitements	Aucun suivi  Nuls Identique pour tous les traitements
<b>Avantage le glatiramère</b>		
Efficacité à 2 ans <sup>b</sup> Taux annualisé de poussées <sup>c</sup> RRI d'avoir une poussée <sup>d</sup> Progression de l'incapacité <sup>d</sup> Lésions positives au gadolinium <sup>e</sup>	0,22 (0,18 à 0,28) 0,66 (0,51 à 0,86) 0,79 (0,52 à 1,19) 0,26 (0,15 à 0,46)	0,29 (0,23 à 0,35) 0,71 (0,55 à 0,92) 0,93 (0,63 à 1,37) 0,39 (0,24 à 0,65)
<b>Profils similaires</b>		
Profil d'innocuité Bouffées vasomotrices Diarrhée Nausées Douleur thoracique Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection Leucoencéphalopathie multifocale progressive <sup>g</sup>	31 % <sup>b</sup> - 7 % <sup>f</sup> 13 % <sup>b</sup> - 5 % <sup>f</sup> 11 % <sup>b</sup> - 5 % <sup>f</sup> 10 % <sup>b</sup> - n.d. s.o. s.o. 4 cas/180 000 patients- année	2 % <sup>b</sup> 4 % <sup>b</sup> 4 % <sup>b</sup> 1 % <sup>b</sup> 8 % <sup>b</sup> 9 % <sup>b</sup> s.o.
<b>Profils différents</b>		
Qualité de vie <sup>h</sup> Composante physique Composante mentale	22,0 % 27,6 %	22,1 % 28,5 %
<b>Profils similaires</b>		

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Abandon <sup>b</sup>	Effet indésirable Secondaire à une poussée	12 %	10 %
		2 %	2 %
<b>Profils similaires</b>			
Adhésion		Absence de donnée probante démontrant un avantage d'adhésion au traitement pour une des voies d'administration	
		<b>Profils similaires</b>	

- a Il se peut que cette valeur soit sous-estimée, puisque des patients peuvent nécessiter une aide externe pour l'administration du traitement injectable. Toutefois, aucune donnée probante ne permet d'estimer une valeur pondérée précise.
- b Les résultats proviennent de l'étude CONFIRM (Fox 2012). Aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les deux traitements actifs.
- c Taux et intervalle de confiance à 95 % (IC95 %)
- d Rapport des risques instantanés (RRI) comparativement au placebo (IC95 %)
- e Rapport de cotes comparativement au placebo (IC95 %)
- f Les pourcentages rapportés dans la publication de CONFIRM traduisent les cas incidents au cours de la période couverte par l'étude. Toutefois, des résultats portant sur le fumarate de diméthyle dérivés des études DEFINE et CONFIRM démontrent que l'incidence au-delà du premier mois est réduite, étant plutôt de l'ordre d'environ 7 % pour les bouffées de chaleur et de 5 % pour la diarrhée et les nausées (Bar-Or 2013).
- g Nombre de cas rapportés en Allemagne avec l'utilisation du fumarate de diméthyle, sous le nom commercial de Fumaderm<sup>MC</sup>, pour le traitement du psoriasis. Communiqué de la compagnie Biogen Idec (*Biogen Idec Earnings Call Insights : FUMADERM and BG-12 Factors*).
- h Proportion de sujets qui, à deux ans, ont eu une amélioration cliniquement significative, c'est-à-dire une augmentation d'au moins 5 points par rapport à la valeur de base à l'aide du questionnaire SF-36. Aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les deux traitements actifs. Les résultats dérivés de l'étude CONFIRM sont contenus dans une affiche présentée à ISPOR (Kita 2012).
- n.d. non disponible
- s.o. sans objet

Le coût annuel de traitement avec la dose usuelle de fumarate de diméthyle est supérieur d'environ ■■■ \$ comparativement à celui du glatiramère. Pour chacun de ces derniers, les coûts liés à l'administration sont nuls; en effet, la majorité des patients réalisent seuls leur injection sous-cutanée. En ce qui concerne l'efficacité comparative entre les deux traitements actifs, comme mentionné précédemment, aucune comparaison statistique n'a été réalisée dans l'étude CONFIRM. Par contre, lorsque les résultats sur les paramètres principal et secondaires sont mis en parallèle, il ressort que les intervalles de confiance à 95 % se chevauchent tous, suggérant une similitude quant à l'ampleur.

Pour le suivi de l'évolution de la maladie, le nombre de visites chez le neurologue est le même entre les traitements; toutefois, le fumarate de diméthyle est désavantagé alors qu'une formule sanguine est requise lors de son amorce, ainsi que tous les 6 à 12 mois. Au regard de l'innocuité, le glatiramère est associé à des manifestations au site d'injection dues au mode d'administration alors que les principaux effets indésirables du fumarate de diméthyle sont les bouffées vasomotrices et les événements gastro-intestinaux. De plus, des cas de LMP ont été rapportés, avec une faible incidence cependant. Ainsi, les deux produits sont associés à des effets indésirables distincts et chacun peut être considéré comme étant avantageux selon le profil du patient.

En ce qui concerne la qualité de vie, même si aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les deux traitements, les résultats indiquent un effet comparable sur les composantes physique et mentale. De plus, que ce soit en raison d'effets indésirables ou subséquentement à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

une poussée de SEP, les taux d'abandons sont comparables. Finalement, l'administration orale avec le fumarate de diméthyle pourrait améliorer la convivialité du traitement et possiblement contribuer à une meilleure adhésion de par sa formulation en capsule. Par contre, aucune donnée probante ne permet d'appuyer cette hypothèse.

Les interférons bêta auraient également été des comparateurs pertinents, étant aussi utilisés en première intention de traitement chez les sujets souffrant de SEP de forme rémittente. Toutefois, aucune donnée clinique ne compare le fumarate de diméthyle avec ces derniers. Advenant une hypothèse d'efficacité et d'innocuité comparables, il ressort de l'analyse de minimisation des coûts que le coût de traitement annuel avec le fumarate de diméthyle (■ \$) est supérieur à celui du coût moyen pondéré des interférons bêta (19 605 \$). Ce dernier est obtenu à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1<sup>er</sup> août 2012 au 31 juillet 2013.

Ainsi, malgré le fait que le fumarate de diméthyle soit un traitement oral et que l'efficacité, l'effet sur la qualité de vie, l'adhésion ainsi que les abandons semblent comparables à ceux du glatiramère, ce dernier est privilégié grâce à son coût d'acquisition inférieur et à son suivi moins lourd. De plus, le coût de traitement annuel des interférons bêta est inférieur à celui du fumarate de diméthyle; toutefois, aucune comparaison directe ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité des traitements entre eux. En somme, les traitements actuellement utilisés en première intention, soit le glatiramère et les interférons bêta, sont privilégiés. Ainsi, l'INESSS est d'avis que le fumarate de diméthyle ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prise en charge de la SEP de forme rémittente.

**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)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription du fumarate de diméthyle, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de remboursement. Il est estimé que ■ %, ■ % et ■ % des parts de marché seraient détenues par le produit à l'étude au cours des trois premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient du ■ et des ■.

**Impact budgétaire net de l'inscription de Tecfidera<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	232 048 \$	491 797 \$	701 443 \$	1 425 287 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			1 062 116 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			2 216 143 \$

- a L'impact budgétaire net est calculé pour le traitement de première intention des patients souffrant de SEP à forme rémittente. Le montant inclut une marge bénéficiaire du grossiste.
- b L'impact budgétaire net est calculé pour le traitement de deuxième intention des patients souffrant de SEP à forme rémittente. Le montant inclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste (39 \$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).



Selon l'INESSS, en raison de l'indication reconnue pour le paiement, la majorité des hypothèses présentées par le fabricant ne sont pas adéquates. Les principaux éléments suivants ont plutôt été retenus :

- Parmi les sujets qui sont à leur deuxième intention de traitement, le fumarate de diméthyle irait chercher des parts de marché de l'ordre de celles estimées par le fabricant pour chacune des trois années couvertes par l'analyse; ces parts proviendraient des interférons bêta et du glatiramère, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.
- Parmi les sujets qui sont à leur troisième intention de traitement ou plus, le fumarate de diméthyle irait chercher la majorité des parts détenues par le glatiramère et les interférons bêta, également d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.
- Une croissance de marché est anticipée avec l'inscription de ce traitement administré par la voie orale, atteignant 3 % à la troisième année.

Sur cette base, des coûts additionnels d'environ 1,4 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ. Notons toutefois que l'inscription d'une option efficace ayant un mécanisme d'action différent du glatiramère et des interférons bêta pourrait, chez certaines personnes, retarder l'évolution de la maladie en phase d'évolution rapide et ainsi, l'utilisation du natalizumab. Puisque ce dernier traitement est plus dispendieux que le fumarate de diméthyle, des coûts additionnels inférieurs à ceux estimés ci-haut pourraient être observés; toutefois, l'ampleur en est difficilement estimable.

### **Perspective du patient**

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent, entre autres, des lettres reçues au cours de l'évaluation de la part des patients et des groupes de patients, à la suite de la consultation, conformément au processus mis en place.

Les patients atteints de SEP affirment qu'il existe un besoin pour des nouveaux traitements considérant l'efficacité limitée et les effets indésirables associés aux traitements actuels. Compte tenu des difficultés particulières associées à l'administration parentérale, notamment des réactions locales au site d'injection ou encore des problèmes liés à la technique d'administration (par exemple, un manque de dextérité), un traitement par voie orale possède une grande valeur pour ces patients, car il pourrait améliorer leur qualité de vie. Il persiste une incertitude cependant quant aux conséquences réelles sur celle-ci lorsque les patients auront essayés le fumarate de diméthyle avec son profil d'effets indésirables différent des autres médicaments disponibles pour le traitement de la SEP et qui peuvent être inconfortables.

Les résultats d'un sondage effectué chez une importante cohorte de patients atteints de SEP et leurs aidants démontrent que la maladie affecte négativement leur qualité de vie ou encore leur capacité à travailler. Concernant les traitements disponibles, les réactions locales au site d'injection sont considérées comme des effets indésirables particulièrement dérangeants pour les patients. Avec la fatigue, ces réactions sont le plus fréquemment en cause lors de problème de persistance au traitement. Par ailleurs, plusieurs sujets rapportent avoir de la difficulté à s'auto-injecter les médicaments actuels (dextérité). Parmi les aidants naturels sondés, environ 50 % indiquaient qu'ils étaient impliqués dans l'administration des médicaments et que cela affectait leur qualité de vie. Plusieurs répondants ont indiqué que la prise d'un traitement oral affecterait positivement leur qualité de vie.

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

### **Perspective du clinicien**

L'INESSS est sensible à la complexité du dilemme éthique auquel est confronté le médecin et souhaite l'outiller dans sa prise de décision avec le patient, dans un souci constant d'un meilleur bien-être collectif.

Le fumarate de diméthyle représente une option de traitement supplémentaire pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Les données sur l'efficacité et l'innocuité de ce médicament reposent sur un niveau de preuve adéquat. Offrir un agent pouvant réduire le nombre de poussées et la progression de l'incapacité est jugé important.

Comparativement aux traitements parentéraux pour la SEP de forme rémittente, la convivialité de l'administration orale du fumarate de diméthyle pourrait contribuer à améliorer l'adhésion du patient, ce qui est une préoccupation importante pour le médecin traitant. Comme il s'agit d'une maladie chronique, l'adhésion au traitement est un facteur essentiel à l'atteinte des résultats thérapeutiques avec l'agent utilisé. Un faible taux d'adhésion a été documenté comme amenant une perte de contrôle de la maladie et une augmentation des coûts de santé (Steinberg 2010).

Pendant, certains médecins estiment que le coût d'un traitement avec le fumarate de diméthyle est très élevé et qu'il est difficile de le justifier dans une perspective collective, puisque l'hypothèse de l'accroissement de l'adhésion thérapeutique n'a pas été clairement démontrée et que des effets indésirables de ce médicament peuvent être inconfortables bien qu'ils soient différents de ceux des traitements injectables.

### **Perspective du citoyen**

Sauf pour son administration par voie orale, ce médicament ne constitue pas une percée majeure dans le traitement de la forme rémittente de la SEP. Il présente un profil d'effets indésirables différent mais non négligeable. Il nécessitera un suivi assidu.

Par ailleurs, étant donné son coût plus important que les autres médicaments de première ligne, on doit le réserver à des situations particulières afin de limiter l'impact financier.

### **RECOMMANDATION**

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'usage du fumarate de diméthyle est associé à une réduction du nombre de patients présentant au moins une poussée et de la fréquence annualisée de celles-ci comparativement au placebo. Les résultats concernant la progression de l'incapacité semblent également en faveur du fumarate de diméthyle, même si leur signification statistique n'est pas robuste d'une étude à l'autre.
- Malgré l'absence d'une comparaison statistique, l'efficacité du fumarate de diméthyle semble être d'une ampleur semblable à celle du glatiramère.
- Le profil d'effets indésirables du fumarate de diméthyle se caractérise principalement par des bouffées vasomotrices et des effets gastro-intestinaux, ce qui diffère des autres traitements de la SEP notamment concernant les réactions aux sites d'injection.
- Le fumarate de diméthyle possède une efficacité, un effet sur la qualité de vie, une adhésion ainsi que des abandons qui semblent comparables à ceux du glatiramère; toutefois, ce dernier est privilégié à cause de son coût d'acquisition inférieur et de son suivi moins lourd.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- Le coût de traitement annuel avec le fumarate de diméthyle est supérieur à celui du coût moyen pondéré des interférons bêta; par ailleurs, aucune comparaison directe ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité des traitements entre eux.
- Des coûts additionnels d'environ 1,4 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ à la suite de l'inscription du fumarate de diméthyle. Cela résulterait du transfert de parts de marché détenues par les interférons bêta et le glatiramère, ainsi que d'une croissance de marché engendrée par l'inscription d'un traitement administré par voie orale.
- Les patients atteints de SEP expriment un besoin pour des nouveaux traitements et croient qu'un traitement par voie orale possède une grande valeur, car il pourrait améliorer leur qualité de vie.
- Comparativement aux traitements parentéraux pour la SEP de forme rémittente, la convivialité de l'administration orale du fumarate de diméthyle pourrait contribuer à améliorer l'adhésion.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Tecfidera<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes de la forme rémittente de la sclérose en plaques dont le score à l'échelle EDSS est inférieur à 7 et qui présentent une contre-indication, une intolérance ou qui n'ont pas répondu à un traitement avec un interféron bêta et avec l'acétate de glatiramère.

La durée maximale des autorisations est d'un an. Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de détérioration. Le score à l'échelle EDSS doit demeurer inférieur à 7.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et coll.** Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol* 2013;260(9):2297-305.
- **Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et coll.** Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97.
- **Gold R, Kappos L, Arnold DL, et coll.** Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1098-107.
- **Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et coll.** Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol* 2013;260(9):2286-96.
- **Patti F.** Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:1-9.
- **Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, et coll.** Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010;30(2):89-100.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).