

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

JUIN 2015

Marque de commerce : Gilenya

Dénomination commune : Fingolimod (chlorhydrate de)

Fabricant : Novartis

Forme : Capsule

Teneur : 0,5 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – 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 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 ». D'autres agents modificateurs de cette maladie figurent à la section des médicaments d'exception : l'alemtuzumab (Lemtrada^{MC}), l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}) ou intramusculaire (Avonex^{MC} et Avonex Pen^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}), le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}), le glatiramère (Copaxone^{MC}), le natalizumab (Tysabri^{MC}) et le tériflunomide (Aubagio^{MC}). Il est à noter que le fumarate de diméthyle fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la cinquième évaluation du fingolimod par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Le fabricant a soumis une baisse de prix sous réserve de l'ajout d'une indication à titre de traitement de deuxième intention.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011 et [Avis de refus](#)
février 2012

Février 2014 [Ajout aux listes – Médicament d'exception](#)

Juin 2014 [Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception](#)

L'indication reconnue est :

- ◆ pour le traitement en monothérapie des personnes qui ont eu un diagnostic de sclérose en plaques de forme rémittente à évolution rapide, dont le score à l'échelle EDSS est inférieur à 7, et qui ont dû cesser le natalizumab pour des raisons médicales.

La durée maximale des autorisations est d'un an. Lors des demandes subséquentes, le score à l'échelle EDSS doit demeurer inférieur à 7.

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, reposant principalement sur les études FREEDOMS I (Kappos 2010) et TRANSFORMS (Cohen 2010), l'INESSS avait conclu que le fingolimod est plus efficace qu'un placebo et qu'Avonex^{MC} pour réduire le nombre de poussées et de lésions détectées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les patients atteints de SEP de forme rémittente. De plus, il ralentit faiblement la progression de l'incapacité par rapport au placebo. Pour ces raisons, l'INESSS avait reconnu sa valeur thérapeutique, bien qu'elle soit faiblement incrémentale par rapport à celle d'Avonex^{MC}, et ce, chez la population totale de ces études composées de personnes qui avaient reçu ou non antérieurement un agent modificateur de la maladie. Les évaluations subséquentes ont porté sur l'analyse de différents sous-groupes des études précitées. Quelle que soit la clientèle choisie, l'INESSS a jugé que le fingolimod ne constituait pas une option de traitement efficace. Finalement, à partir de la publication de Jokubaitis (2014), l'INESSS a reconnu que le fingolimod représentait une option sécuritaire pour les personnes atteintes de SEP de forme rémittente à évolution rapide qui doivent cesser le natalizumab, d'où l'indication reconnue actuelle.

Dans les présents travaux, parmi la documentation évaluée, l'INESSS a retenu une comparaison indirecte non publiée et l'étude de He (2015). Par ailleurs, la méta-analyse en réseau réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2013) a été considérée.

La comparaison indirecte a pour but d'évaluer l'efficacité relative du fingolimod et du fumarate de diméthyle en utilisant la méthode d'ajustement de Bucher. Les populations d'origine proviennent du regroupement de celles des études FREEDOMS I et FREEDOMS II (Calabresi 2014) pour le fingolimod et de celles des études DEFINE (Gold 2012) et CONFIRM (Fox 2012) pour le fumarate de diméthyle; tous ces essais sont menés contre un placebo. La comparaison vise les sous-groupes de sujets qui ont été traités dans l'année précédente avec au moins un des traitements de première intention suivants : le glatiramère, l'interféron bêta-1a et l'interféron bêta-1b. Les paramètres retenus sont le taux annualisé de poussées, le délai avant la première poussée et la progression de la l'incapacité maintenue pendant trois mois mesurée à l'aide de l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS.) Le choix du fumarate de diméthyle comme comparateur est fondé sur le fait que son indication reconnue pour le paiement correspond actuellement à un usage en deuxième intention de traitement.

Les résultats indiquent que le fingolimod ne se distingue pas du fumarate de diméthyle du point de vue statistique au regard des trois paramètres d'efficacité choisis. Toutefois, la comparaison indirecte comporte plusieurs limites qui entachent la fiabilité des résultats, les principales étant les suivantes :

- Les données utilisées pour le sous-groupe prenant le fumarate de diméthyle proviennent de deux sources dont l'une est un abrégé présentant des résultats très fragmentaires et ne concernant que le taux annualisé de poussées (Hutchinson 2013).
- Les caractéristiques de base des patients appartenant aux sous-groupes sélectionnés n'ont pas été présentées et comparées.
- Bien que certains ajustements aient été réalisés pour minimiser l'effet de l'hétérogénéité des études sur les résultats, plusieurs sources potentielles de biais au regard de leurs populations, de leurs méthodologies et des sous-groupes examinés n'ont pas été prises en compte.

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).

En conséquence, l'INESSS estime que les résultats qui découlent de cette comparaison indirecte sont trop empreints d'incertitude pour statuer sur l'efficacité relative du fingolimod et du fumarate de diméthyle comme traitement de deuxième intention.

La publication de He porte sur une étude rétrospective de cohorte dont le but est de comparer notamment l'efficacité du fingolimod à celle du glatiramère ou d'un interféron bêta après l'usage de l'un de ces deux derniers médicaments, et ce, dans un contexte d'utilisation réelle de traitement. Elle a été réalisée à partir de la base internationale de données MSBase recueillies chez plus de 30 000 personnes souffrant de SEP. Aux fins de l'étude, les sujets sélectionnés sont ceux atteints de la forme rémittente de la maladie et traités de façon continue pendant au moins six mois avec un interféron bêta ou le glatiramère. Un changement de thérapie pour du fingolimod ou l'un des agents précités devait avoir eu lieu et une poussée ou une progression de l'incapacité devait avoir été documentée dans les 12 mois précédant ce changement. Deux cohortes de patients ont été formées selon la méthode d'appariement des coefficients de propension qui a pris en compte plusieurs caractéristiques démographiques et cliniques. Ainsi, la première regroupe 379 personnes traitées d'abord sans succès avec un interféron bêta ou du glatiramère, puis avec l'un d'entre eux en traitement de deuxième intention. Quant à la deuxième, 148 patients ont plutôt changé de traitement pour du fingolimod.

Les résultats sont en faveur du fingolimod en ce qui concerne le taux annualisé de poussées, la réduction du risque d'une nouvelle poussée sous traitement et de progression de l'incapacité. Toutefois, l'analyse de sensibilité effectuée en sélectionnant les sujets qui ont eu un suivi d'au moins 12 mois ou 18 mois ne montre pas de différence sur le taux annualisé de poussées. De plus, les groupes ne se sont pas distingués à 18 mois au regard de l'effet des traitements sur la progression de l'incapacité.

Cette étude observationnelle a l'avantage d'avoir été effectuée à partir d'une importante base de données jugée de qualité qui contient plusieurs renseignements cliniques pertinents pour le suivi des patients atteints de SEP. On remarque que le taux annualisé de poussées observé avec le fingolimod ressemble à ceux qui ont déjà été recensés dans d'autres études portant sur ce médicament. Bien que les résultats de cette étude montrent la supériorité du fingolimod comme traitement de deuxième intention par rapport aux interférons bêta et au glatiramère, il semble qu'il ne se démarque plus de ces agents avec le temps sur certains paramètres. L'appréciation de l'ampleur des différences observées est influencée par les limites de cette étude, les principales étant les suivantes :

- Bien que la méthode d'appariement soit reconnue pour réduire les biais de recrutement et qu'elle ait pour objectif de mimer une répartition aléatoire, l'effet du hasard est absent.
- Cette méthode ne permet pas d'assurer la comparabilité des populations sur de potentielles covariables non connues ou sur des paramètres dont des valeurs sont absentes de la base de données pour une proportion de patients, tels les résultats à l'IRM.
- Cette méthode peut introduire des biais de validité interne, de documentation, de remémoration et d'interrogation.
- Des personnes traitées d'abord avec un interféron bêta ont reçu comme second traitement un autre interféron bêta, ce qui a potentiellement minimisé les bénéfices escomptés d'un changement de thérapie.

<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>

En conclusion, l'INESSS est d'avis que l'ampleur de la supériorité du fingolimod documentée dans l'étude de He est empreinte d'incertitude, mais cet essai permet tout de même de confirmer que l'usage du fingolimod peut être bénéfique après celui d'un interféron bêta ou du glatiramère lorsqu'ils ne sont pas suffisamment efficaces.

Il appert que les deux études précédentes comparent le fingolimod uniquement au fumarate de diméthyle. Or, l'INESSS estime que l'évaluation de l'efficacité relative du fingolimod ne doit pas se limiter qu'à ce seul agent. C'est pourquoi l'INESSS a considéré la méta-analyse en réseau de l'ACMTS pour parfaire l'appréciation du fingolimod. Celle-ci porte sur 30 études et vise notamment à comparer l'effet des médicaments qui suivent sur le taux annualisé de poussées et sur le pourcentage de patients ayant une progression soutenue de l'incapacité : l'alemtuzumab, le fingolimod, le fumarate de diméthyle, le glatiramère, les interférons bêta, le natalizumab et le tériflunomide. Notons que cette méta-analyse regroupe des études hétérogènes quant à la proportion de personnes ayant reçu au préalable un agent modificateur de la maladie. En outre, les analyses ayant pour but de circonscrire strictement cette sous-population n'ont pu être possibles. Malgré cela, l'INESSS a tout de même jugé acceptable d'examiner cette méta-analyse.

Les résultats indiquent que, globalement, le fingolimod serait notamment moins efficace que l'alemtuzumab pour réduire le taux annualisé de poussées. Par contre, il le serait plus que le fumarate de diméthyle, le glatiramère, les interférons bêta et le tériflunomide. De plus, le fingolimod ne se distinguerait pas des agents précités pour la prévention de la progression de l'incapacité, alors que la majorité d'entre eux et lui-même ne sont pas plus efficaces qu'un placebo. Toutefois, en ce qui a trait à l'ampleur avec laquelle le fingolimod se démarque favorablement au regard de la fréquence annualisée des poussées, l'INESSS estime qu'elle est empreinte d'incertitude, notamment en raison des limites précitées de cette méta-analyse en réseau et de celles déjà exposées lors de l'évaluation d'autres agents modificateurs de la maladie.

Besoin de santé

Les récentes recommandations canadiennes sur l'optimisation du traitement de la SEP proposent des critères de sélection, de changement et d'optimisation du traitement fondés sur le niveau de préoccupation clinique (Freedman 2013). Celui-ci est apprécié en fonction de la fréquence et de l'intensité des poussées, de la progression de l'incapacité et de l'activité à l'IRM. Selon Freedman, le fingolimod et le natalizumab sont de bonnes options de traitement de deuxième intention lorsque le niveau de préoccupation clinique est élevé. Lorsqu'il est faible, un interféron bêta ou le glatiramère, considérés comme traitement de première intention, peuvent être donnés en deuxième intention. Le fumarate de diméthyle et le tériflunomide n'ont pas fait l'objet de recommandations formelles, car ils étaient en développement au moment de l'élaboration des lignes directrices. Plusieurs agents modificateurs de la maladie sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente avec différents mécanismes d'action, voies d'administration, régimes posologiques et profils d'innocuité. Le choix d'un traitement est ainsi facilité et peut tenir compte des facteurs cliniques propres aux patients.

En conclusion, l'évaluation de la nouvelle documentation ne modifie pas l'opinion de l'INESSS sur la valeur thérapeutique du fingolimod pour le traitement de la forme rémittente de la SEP. Il l'avait déjà reconnue en tenant compte qu'il était plus efficace qu'un placebo et qu'Avonex^{MC}

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).

pour contrôler l'activité inflammatoire de cette maladie. De plus, il ralentit faiblement la progression de l'incapacité par rapport au placebo. Ces conclusions s'appliquaient chez la population globale des études pivots qui incluait des patients ayant déjà été traités ou non avec un agent modificateur de la maladie. Par ailleurs, les résultats de la méta-analyse en réseau de l'ACMTS permettent de lui conférer une efficacité supérieure à réduire le taux annualisé de poussées, comparativement aux agents de première intention inscrits sur les listes de médicaments et au fumarate de diméthyle. Par contre, l'INESSS estime que l'ampleur de la supériorité du fingolimod est difficilement quantifiable vu les limites méthodologiques de cette méta-analyse, autant pour son usage en première intention de traitement que pour celui en deuxième intention.

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

Le nouveau coût annuel de traitement avec le fingolimod est de ■■■ \$. Il est supérieur à celui du glatiramère (15 768 \$), du tériflunomide (18 600 \$), du fumarate de diméthyle (18 600 \$) et des interférons bêta (18 084 \$ à 22 706 \$). Toutefois, il est moins élevé que celui de l'alemtuzumab (29 910 \$ à 49 850 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée, dans laquelle sont intégrés les résultats d'efficacité en provenance de la comparaison indirecte de traitements. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels entre le fingolimod et le fumarate de diméthyle chez une population atteinte de SEP de forme rémittente ayant fait l'essai préalable d'un agent de première intention. Puisque l'INESSS est d'avis que les conclusions de la comparaison indirecte ne peuvent être retenues, il en est de même pour l'étude coût-utilité qui en découle.

L'INESSS est toutefois d'avis que l'étude TRANSFORMS constitue une source adéquate de données, alors que le fingolimod est directement comparé à l'interféron bêta-1a (30 mcg par semaine). Il a ainsi demandé au fabricant une analyse supplémentaire portant spécifiquement sur la population ayant fait l'usage d'un agent modificateur de la maladie. Les données d'efficacité et d'innocuité ont été intégrées au modèle pharmacoéconomique soumis initialement, soit l'analyse coût-utilité non publiée. Elle présente alors les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon plusieurs états de santé, définis à partir des scores à l'EDSS, et ce, tant pour les formes rémittente que progressive secondaire. À tout moment, des poussées peuvent survenir pour la forme rémittente;
- un horizon temporel de 25 ans, pendant lequel les patients reçoivent leur traitement jusqu'à l'un ou l'autre de ces événements : l'atteinte d'un score à l'EDSS de 7, le passage de la maladie à la forme progressive secondaire ou l'abandon de toutes causes;
- des données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent de l'étude TRANSFORMS, portant sur le sous-groupe de patients ayant fait l'essai préalable d'un agent modificateur de la maladie;
- des valeurs d'utilité incorporées qui sont spécifiques aux scores à l'EDSS. Des diminutions de valeurs d'utilité sont également intégrées pour prendre en compte les poussées et l'implication des aidants naturels. Elles proviennent toutes de la documentation scientifique;
- une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs des médicaments (acquisition, administration et suivi), de la prise en charge de la maladie en

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).
--

fonction du score à l'EDSS et des poussées. En ce qui a trait aux coûts indirects, la perte de productivité des patients et de leurs aidants naturels est retenue.

Ratios coût-utilité différentiels du fingolimod par rapport à l'interféron bêta-1a (30 mcg par semaine) pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente après l'essai d'un agent modificateur de la maladie, selon la perspective sociétale

	Fabricant	INESSS
Coût différentiel total moyen	-78 886 \$	26 988 \$
QALY différentiel moyen gagné	0,612	0,276
Ratio coût-utilité différentiel	Dominant ^a	97 561 \$/QALY gagné

a Scénario dans lequel le fingolimod est plus efficace et à moindre coût que son comparateur

Selon l'INESSS, le modèle représente adéquatement l'évolution de la maladie. Les nombreuses analyses de sensibilité pertinentes rendent compte de la robustesse des résultats. Toutefois, certaines incertitudes et limites sont soulevées. Ainsi, des éléments clés de l'analyse économique ont été modifiés, les deux principaux étant les suivants :

- La différence entre le fingolimod et l'interféron au regard de la progression de l'incapacité n'est pas statistiquement significative; un risque relatif équivalent pour les traitements est donc retenu.
- Les coûts associés à la surveillance des patients lors de la première administration du fingolimod sont pris en charge par la compagnie; ils sont ainsi exclus de la modélisation.

Lorsque ces modifications sont apportées, il ressort que le ratio coût-utilité différentiel du fingolimod par rapport à l'interféron bêta-1a se situe au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables.

Lors d'évaluations antérieures concernant des traitements de la SEP de forme rémittente, l'INESSS a retenu l'analyse coût-utilité réalisée par l'ACMTS, qui incorpore les résultats de sa méta-analyse en réseau. Il est d'avis que cette étude pharmacoéconomique mérite d'être examinée afin d'apprécier l'efficacité du fingolimod. Les résultats portent sur la population entière composée de personnes ayant fait ou non l'essai préalable d'un agent modificateur de la maladie. En dépit de cela, l'INESSS est d'avis qu'il y a peu de risques que l'effet du fingolimod chez le sous-groupe de patients déjà traités soit en contradiction avec celui observé chez la population totale. L'étude pharmacoéconomique présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon plusieurs états de santé, définis à partir des scores à l'EDSS ainsi que de la gravité des poussées;
- un horizon temporel de 25 ans, durant lequel les patients reçoivent le traitement jusqu'à l'atteinte d'un score à l'EDSS de 7, au passage en forme progressive secondaire ou à l'abandon;
- des données d'efficacité qui proviennent de la méta-analyse en réseau de l'ACMTS;
- des valeurs d'utilité spécifiques aux scores à l'EDSS et des diminutions de valeurs d'utilité advenant une poussée, variant en fonction de l'intensité de cette dernière;
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, du suivi requis par chacun d'eux ainsi que de la prise en charge de la maladie en fonction du score à l'EDSS et de la gravité des poussées.

Les conclusions sont que le fingolimod constitue une option non efficiente comparativement aux agents de première intention.

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).

Comme déjà mentionné, l'INESSS reconnaît la supériorité d'efficacité du fingolimod par rapport à celle des agents de première intention à la lumière de la méta-analyse en réseau de l'ACMTS, mais son ampleur est difficilement quantifiable. Ainsi, puisque ce sont sur les résultats de cette méta-analyse que reposent les ratios pharmacoéconomiques, ils sont également empreints d'incertitude. Ensuite, il convient de noter que les coûts des traitements considérés dans l'analyse de l'ACMTS sont ceux de l'Ontario. Ils sont supérieurs à ceux du Québec, mais la différence est d'amplitude variable selon le médicament; cela a une influence sur les différentiels des coûts totaux de l'analyse. Finalement, l'analyse ne porte pas exclusivement sur la population ayant fait l'essai d'un agent de première intention, mais bien sur celle totale, ce qui accroît l'incertitude des résultats. L'INESSS est d'avis qu'il existe trop de limites importantes pour pouvoir déterminer à partir de cette analyse si le fingolimod constitue une option efficiente, peu importe l'intention de traitement pour la prise en charge de la SEP de forme rémittente.

Finalement, l'alemtuzumab est indiqué à la suite d'un échec à un agent modificateur de la maladie. Étant positionné en deuxième intention de traitement, il représente un comparateur adéquat. La méta-analyse en réseau de l'ACMTS le met en relation avec le fingolimod et évalue leur efficacité dans une analyse exploratoire. Toutefois, les incertitudes de l'étude pharmacoéconomique liées aux coûts de traitements et à l'ampleur de la différence d'efficacité s'appliquent de nouveau. De plus, la durée de traitement de l'alemtuzumab est limitée à 24 mois selon l'indication reconnue de paiement, alors que différentes conditions d'arrêt sont retenues dans l'étude de l'ACMTS. Ainsi, il ne peut être déterminé à partir de cette étude si le fingolimod constitue une option efficiente comparativement à l'alemtuzumab.

En conclusion, en fonction des diverses analyses pharmacoéconomiques évaluées, l'INESSS juge que le fingolimod ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients atteints de SEP rémittente qui ont fait l'essai préalable d'au moins un agent modificateur de la maladie.

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)

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé et dans les évaluations précédentes, aucun autre élément d'importance n'a été relevé.

RECOMMANDATION

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

- Le fingolimod est plus efficace qu'un placebo et qu'Avonex^{MC} pour réduire le nombre de poussées et de lésions détectées à l'IRM chez les patients atteints de SEP de forme rémittente. De plus, le fingolimod ralentit faiblement la progression de l'incapacité par rapport au placebo. Par ailleurs, les avantages précités sont reconnus chez la population totale des études pivots composées de personnes qui ont reçu le fingolimod comme traitement de première et de deuxième intentions.
- L'évaluation de la méta-analyse en réseau de l'ACMTS permet de conclure que le fingolimod réduit davantage le taux annualisé de poussées que les agents modificateurs de la maladie de première intention inscrits sur les listes de médicaments et que le fumarate de diméthyle, sans s'en distinguer pour le ralentissement de la progression de l'incapacité. Cependant l'ampleur de la différence observée est difficilement quantifiable.

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 fingolimod demeure plus élevé que la plupart de ses comparateurs.
- L'analyse coût-utilité réalisée à partir des données de l'étude TRANSFORMS conduit à des ratios pour le fingolimod en traitement de deuxième intention, comparativement à l'interféron bêta-1a, au-delà des valeurs habituellement jugées acceptables.
- L'analyse coût-utilité de l'ACMTS ne permet pas de statuer sur l'efficacité du fingolimod comparativement aux agents de première intention en raison d'importantes limites.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue pour Gilenya^{MC} visant son usage comme traitement de deuxième intention de la SEP de forme rémittente.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** CADTH Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Octobre 2013. Volume 1, Issue 2B. [En ligne. Page consultée le 25 février 2015]: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
- **Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et coll.** Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(6):545-56.
- **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et coll.** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15. (Étude TRANSFORMS)
- **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.
- **Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et coll.** Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(3):307-23.
- **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.
- **He A, Spelman T, Jokubaitis V, et coll.** Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol Int* [En ligne. Page publiée le 9 février 2015] DOI : 10.1001/jamaneurol.2014.4147.
- **Hutchinson M, Gold r, Fox R, et coll.** Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) according to prior therapy: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies (P07.128). *Neurology* February 12, 2013;80(Meeting Abstracts 1):P07.128.
- **Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, et coll.** Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology.* 2014;82(14):1204-11.
- **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 I)

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).