

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

JUIN 2015

**Marque de commerce :** Tecfidera

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

**Fabricant :** Biogen

**Forme :** Capsule longue action

**Teneurs :** 120 mg et 240 mg

### Modification d'une indication reconnue – 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 est caractérisé par son administration par voie orale. Actuellement, d'autres agents modificateurs de cette maladie figurent à la section des médicaments d'exception, notamment des traitements de première intention, soit l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée (Rebif<sup>MC</sup>) ou intramusculaire (Avonex<sup>MC</sup> et Avonex Pen<sup>MC</sup>), l'interféron bêta-1b (Betaseron<sup>MC</sup> et Extavia<sup>MC</sup>), le glatiramère (Copaxone<sup>MC</sup>) et le tériflunomide (Aubagio<sup>MC</sup>), et des traitements de deuxième intention, soit l'alemtuzumab (Lemtrada<sup>MC</sup>) et le fumarate de diméthyle. Le fabricant demande une modification de l'indication reconnue du fumarate de diméthyle à titre de traitement de première intention et soumet une baisse de prix. Il s'agit de la troisième évaluation de ce médicament par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

#### BREF HISTORIQUE

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

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

L'indication reconnue de paiement est :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente diagnostiquée selon les critères de McDonald (2010), dont le résultat sur l'échelle EDSS est inférieur à 7 :
  - qui présentent une contre-indication ou une intolérance à un interféron bêta, au glatiramère et au tériflunomide;ou
- qui n'ont pas répondu, sur le plan clinique ou radiologique, à un traitement avec un interféron bêta, le glatiramère ou le tériflunomide.

L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale d'un an. Il en ira de même pour les demandes concernant la poursuite du traitement. Cependant, dans ces derniers cas, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de détérioration. Le résultat sur 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, l'INESSS a apprécié les études DEFINE (Gold 2012), CONFIRM (Fox 2012) et la publication de Bar-Or (2013). Sur la base d'une comparaison avec un placebo, l'INESSS a alors reconnu la valeur thérapeutique du fumarate de diméthyle, car il réduit davantage la proportion de patients présentant au moins une poussée au cours d'un traitement de deux ans, ainsi que la fréquence annualisée de celles-ci. De plus, il procure davantage de bénéfices sur les paramètres à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Enfin, il diminue le risque de progression de l'incapacité. Quant à son profil d'innocuité, il s'avère différent de celui des agents modificateurs de la maladie de première intention figurant sur les listes. En fonction de la preuve fournie et de son prix, le fumarate de diméthyle a alors été inscrit comme traitement de troisième intention. Lors de la deuxième évaluation, à partir des résultats de la méta-analyse en réseau réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2013), l'INESSS a été en mesure de lui conférer une efficacité supérieure à réduire le taux annualisé des poussées, comparativement au glatiramère, aux interférons bêta et au tériflunomide. En tenant compte de ce constat et des principes généraux d'optimisation du traitement de la SEP recommandés par le Canadian MS Working Group (Freedman 2013), son indication de paiement l'a positionné en traitement de deuxième intention.

Les présents travaux ont trait à la demande du fabricant visant à modifier l'indication reconnue du fumarate de diméthyle de sorte qu'il soit inscrit sur les listes comme traitement de première intention de la SEP de forme rémittente. Aucune nouvelle documentation scientifique n'a été soumise à l'appui de cette demande.

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

Le coût annuel de traitement avec la posologie usuelle de fumarate de diméthyle est maintenant de 18 600 \$. Il est équivalent à celui du tériflunomide et supérieur à celui du glatiramère (15 768 \$) ainsi que des interférons bêta (18 084 \$ à 18 651 \$), à l'exception de celui de l'interféron bêta-1a administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine (22 706 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une analyse de minimisation des coûts en stipulant que l'efficacité du fumarate de diméthyle et des agents modificateurs de la maladie de première intention est semblable pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Toutefois, l'INESSS est d'avis que des différences existent entre ces produits au regard de certains paramètres cliniques donc, il ne retient pas les conclusions de l'analyse. Il préconise plutôt une analyse coût-conséquences.

<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>
---

**Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant le fumarate de diméthyle et les traitements de première intention destinés à la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente**

	Fumarate de diméthyle	Glatiramère	Interférons bêta	Tériflunomide
Coûts annuels – traitements	18 600 \$	15 768 \$	19 549 \$ <sup>a</sup>	18 600 \$
<b>Avantage le glatiramère</b>				
Administration	Orale	S.C.	S.C. ou I.M.	Orale
Voie				
Coût – système de soins	0 \$	≥ 0 \$ <sup>b</sup>	≥ 0 \$ <sup>b</sup>	0 \$
<b>Profils différents</b>				
Suivis	Plus fréquents au cours des 6 premiers mois et biannuels par la suite	Aucun suivi	Plus fréquents au cours des 6 premiers mois et biannuels par la suite	Plus fréquents au cours des 6 premiers mois et biannuels par la suite
Formule sanguine complète Fonction hépatique				
Visites chez le neurologue	Même fréquence de visites pour les 4 traitements			
<b>Avantage le glatiramère</b>				
Efficacité <sup>c</sup>	Efficacité supérieure aux agents de 1 <sup>re</sup> intention	Efficacité semblable		
Fréquence annualisée de poussées				
<b>Avantage le fumarate de diméthyle</b>				
Profil d'innocuité <sup>d</sup>	Bouffées vasomotrices Nausées Diarrhées Douleur abdominale LMP	Réactions au site d'injection Dyspnée Vasodilatation Éruption cutanée	Syndrome grippal Réactions au site d'injection Céphalée Fatigue Augmentation des ALT et AST	Diarrhée Alopécie Nausées Augmentation de l'ALT
<b>Profils différents</b>				
Adhésion au traitement	Absence de données probantes démontrant un avantage d'adhésion pour une des voies d'administration			
<b>Profils similaires</b>				

a Ce coût moyen pondéré des interférons bêta-1a et bêta-1b est obtenu à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1<sup>er</sup> décembre 2013 au 30 novembre 2014.

b Il se peut que cette valeur soit sous-estimée puisque certains patients nécessitent une aide externe pour l'administration du traitement injectable. Toutefois, aucune donnée probante ne permet de mettre une valeur pondérée précise.

c Les résultats proviennent de la méta-analyse en réseau de l'ACMTS.

d Les effets indésirables présentés sont tirés de la monographie des produits. Il s'agit de ceux jugés cliniquement importants ou de ceux dont la proportion de patients sous traitement les éprouvant excède de plus de 5 % celle des patients recevant un placebo. Ceux présentés pour la catégorie des interférons bêta sont ceux de Rebit<sup>MC</sup> (à la dose de 44 mcg 3 fois par semaine).

ALT Alanine aminotransférase (sérique)

AST Aspartate aminotransférase (sérique)

I.M. Intramusculaire

LMP Leucoencéphalopathie multifocale progressive

S.C. Sous-cutanée

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 annuel de traitement avec le fumarate de diméthyle est supérieur à celui du glatiramère, équivalent à celui du tériflunomide et inférieur au coût moyen pondéré des interférons bêta. Ce dernier est obtenu à partir des statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période allant du 1<sup>er</sup> décembre 2013 au 30 novembre 2014. Pour chacun de ces produits, les coûts liés à leur administration sont généralement nuls. En effet, la majorité des patients réalisent seuls ou avec l'aide d'un proche leur injection sous-cutanée ou intramusculaire. En ce qui concerne le suivi de l'évolution de la maladie, le nombre de visites chez le neurologue est le même pour chaque traitement; toutefois, le glatiramère est avantagé, car le suivi ne requiert pas de test de laboratoire.

Comme mentionné précédemment, les résultats de la méta-analyse en réseau de l'ACMTS montrent que l'efficacité au regard des poussées est supérieure pour le fumarate de diméthyle comparativement à l'ensemble des traitements de première intention. Quant à l'innocuité, le glatiramère et les interférons bêta sont associés à des réactions au site d'injection. De plus, les syndromes grippaux et l'augmentation de la concentration sérique des aminotransférases sont fréquents avec les interférons bêta, alors que les principaux effets indésirables du tériflunomide sont l'alopecie et les symptômes gastro-intestinaux. Pour ce qui est du fumarate de diméthyle, les bouffées vasomotrices et les événements gastro-intestinaux sont plus fréquents. De plus, des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés, avec une faible incidence cependant. Ainsi, les produits sont associés à des effets indésirables de nature distincte qui peuvent être considérés comme étant moins incommodes selon le patient. Finalement, l'administration orale du fumarate de diméthyle et du tériflunomide pourrait améliorer la convivialité du traitement et, possiblement, contribuer à une meilleure adhésion chez certains patients. Par contre, aucune donnée probante ne permet d'appuyer cette hypothèse.

Ainsi, les résultats observés relatifs à l'administration des médicaments précités, à leur profil d'innocuité ainsi qu'à l'adhésion à ceux-ci ne permettent pas de conférer au fumarate de diméthyle un avantage par rapport à ses comparateurs et le suivi médical est moins lourd avec le glatiramère. Toutefois, son coût de traitement se situe à l'intérieur de l'intervalle de celui des agents modificateurs de la maladie de première intention et son efficacité est reconnue comme étant supérieure. Ainsi, l'INESSS est d'avis que le fumarate de diméthyle satisfait aux aspects économique et pharmacoéconomique à titre de traitement de première intention.

#### **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 mises en évidence lors de la première évaluation du fumarate de diméthyle (INESSS février 2014), notamment celles qui concernent son mode d'administration par voie orale, aucun autre élément d'importance n'a été relevé.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une approche basée sur l'historique des demandes de remboursement des ordonnances en lien avec le traitement de la SEP de forme rémittente est fournie par le fabricant. Il est estimé que, à la suite du passage en première intention de traitement dans l'indication reconnue de paiement, les parts de marché du fumarate de diméthyle augmenteraient de l'ordre de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % au cours des trois prochaines années, pour atteindre respectivement ■■■ %, ■■■ % et ■■■ %.

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).

% et %. Elles proviendraient

. Il convient de noter que la baisse de prix s'applique également aux parts de marché détenues par le fumarate de diméthyle lorsqu'il serait utilisé autrement que pour le traitement de première intention de la SEP de forme rémittente.

### Impact budgétaire net d'une modification de l'indication reconnue 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, économies les plus faibles			\$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			\$
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ	-228 129 \$	-321 224 \$	-552 390 \$	-1 101 743 \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			-1 089 966 \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			-1 103 592 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon l'INESSS, les comparateurs retenus sont adéquats. Toutefois, les parts de marché du fumarate de diméthyle sont jugées surestimées et sont ainsi revues à la baisse pour atteindre environ 23 % la troisième année. L'extrapolation du marché des agents de première intention et du fumarate de diméthyle a été établie à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014. Pour les médicaments récemment inscrits, les parts de marché ont été dérivées des estimations anticipées dans les analyses d'impact budgétaire de chacun de ces derniers. Sur cette base, des économies d'environ 1,1 M\$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ à la suite de la modification de l'indication de paiement reconnue.

### RECOMMANDATION

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

- Par rapport à un placebo, le fumarate de diméthyle réduit davantage la proportion de patients atteints de SEP de forme rémittente présentant au moins une poussée au cours d'un traitement de deux ans, ainsi que la fréquence annualisée de celles-ci. De plus, il procure davantage de bénéfices sur les paramètres à l'IRM. Enfin, il diminue le risque de progression de l'incapacité. Quant à son profil d'innocuité, il s'avère différent de celui des agents modificateurs de la maladie de première intention figurant sur les listes.
- Le fumarate de diméthyle est jugé plus efficace que le glatiramère, les interférons bêta et le tériflunomide pour réduire le nombre de poussées.
- Le coût annuel de traitement avec le fumarate de diméthyle est supérieur à celui du glatiramère, équivalent à celui du tériflunomide et inférieur au coût moyen pondéré des interférons bêta.
- Sur la base d'une analyse coût-conséquences comparativement aux agents modificateurs de la maladie de première intention, l'INESSS est d'avis que le fumarate de diméthyle est une option pharmacoéconomiquement acceptable pour la prise en charge de la SEP de forme rémittente.
- Des économies d'environ 1,1 M\$ pourraient être engendrées sur le budget de la RAMQ à la suite de la modification de l'indication reconnue.

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 tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Tecfidera<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la même que celle des autres traitements de première intention :

- ◆ pour le traitement des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente, diagnostiquée selon les critères de McDonald (2010), ayant présenté 1 poussée dans la dernière année et dont le résultat sur l'échelle EDSS est inférieur à 7.

L'autorisation de la demande initiale est d'une durée maximale d'un an. Il en ira de même pour les demandes concernant la poursuite du traitement. Cependant, dans ces derniers cas, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique par l'absence de détérioration. Le résultat sur l'échelle EDSS doit demeurer inférieur à 7.

#### 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 15 janvier 2015]: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf)
- **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.
- **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.

*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).