



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TÉRIFLUNOMIDE

(Aubagio — Genzyme Canada)

Indication : Sclérose en plaques cyclique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le tériflunomide ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments au prix indiqué.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR), TOWER et TEMSO, ont démontré que le taux de rechute annualisé était plus faible avec le tériflunomide comparé à un placebo chez les patients atteints de sclérose en plaques cyclique (SPC) et un ECR (TENERE) ne démontre aucune différence statistiquement significative du taux de rechute annualisé entre le tériflunomide et l'interféron bêta-1a.
2. Au prix indiqué, le tériflunomide (██████ \$ par an) est plus coûteux que l'acétate de glatiramère (16 241 \$ par an) et l'interféron bêta-1 b (Extavia) (18 133 \$ par an). Le CCEM a conclu qu'en l'absence de données probantes démontrant le bénéfice clinique supérieur du tériflunomide par rapport aux autres traitements disponibles pour la SPC, le coût plus élevé du tériflunomide n'est pas justifié.

À souligner :

Après un examen des données cliniques, le CCEM a noté qu'un prix réduit augmenterait la probabilité d'une recommandation de figurer sur la « liste des médicaments » ou de figurer sur la « liste des médicaments sous certains critères cliniques ou conditions ».

Contexte :

Le tériflunomide est un médicament immunomodulateur aux propriétés antiinflammatoires qui, de manière sélective et réversible, inhibe l'enzyme mitochondriale dihydroorotate déshydrogénase, laquelle est requise pour la synthèse de novo des pyrimidines. Le tériflunomide est le principal métabolite actif du léflunomide, un médicament indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Le tériflunomide est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de SPC afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder l'accumulation d'incapacités physiques. Le tériflunomide se présente sous forme de comprimés pelliculés de 14 mg. La dose recommandée dans la monographie de produit est de 14 mg p.o. die.

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique des ECR portant sur le tériflunomide, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients se rapportant aux résultats et enjeux importants pour ces derniers.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations clés fournies par un groupe de patients qui a répondu à l'appel de commentaires du PCEM :

- Des personnes atteintes de sclérose en plaques (SP) ont indiqué que les symptômes courants suivants ont un impact majeur sur leur vie : marche et coordination des bras ou des jambes difficiles, fatigue, perte de la vision, engourdissement ou picotement, problèmes de mémoire ou d'attention, et douleurs. Ils ont noté que la SP a un impact significatif sur leur capacité de travailler, qu'elle crée un fardeau financier et émotionnel et entraîne des conséquences négatives sur leur vie familiale et sociale.
- Les traitements actuels pour la SP réduisent la fréquence et gravité des rechutes et ralentissent éventuellement la progression de l'incapacité. Cependant, leur utilisation est limitée en raison de leur coût élevé et effets secondaires et, bien souvent, de la nécessité connexe d'injections ou perfusions.
- Les personnes vivant avec la SP accordent une grande valeur aux traitements par voie orale, ce qui pourrait améliorer leur qualité de vie et leur fournir des choix de traitement supplémentaires. Pour les personnes qui ne sont pas en mesure d'utiliser les traitements auto-injectables actuels, lesquels peuvent représenter un problème étant donné que la MS est une maladie susceptible d'entraîner un engourdissement et un manque de coordination, la prise de médicaments par voie orale pourrait donner à ces patients l'accès à une plus grande autonomie. Les groupes de patients sont d'avis que les traitements par voie orale contribueraient à encourager l'adhésion au traitement.

Essais cliniques

Quatre essais de supériorité randomisés, multicentriques, à groupes parallèles ont été inclus dans l'analyse systématique du PCEM. Seuls les patients atteints de SP récidivante et qui ont satisfait aux critères de McDonald 2005 ou Poser ont été inclus dans les essais. TENERE (N = 324) était un essai sous contrôle actif avec évaluateurs en aveugle au cours duquel les patients ont reçu aléatoirement l'une des deux doses de tériflunomide (7 ou 14 mg die) ou l'interféron bêta-1a (Rebif) 44 µg trois fois par semaine. TEMSO (N = 1 088), TOWER (N = 1 169) et Study 2001 (N = 179) étaient des essais à double insu contrôlés par placebo au cours desquels les patients ont reçu aléatoirement l'une des deux doses de tériflunomide (7 ou 14 mg die) ou un placebo. Au cours des essais TENERE et TOWER, les patients ont été traités pendant 48 semaines minimum jusqu'à un maximum de 118 ou 160 semaines, respectivement. Au cours des essais TEMSO et Study 2001, les patients ont été traités pendant 108 et 36 semaines, respectivement.

Selon la posologie recommandée pour le tériflunomide, le CCEM a porté sa discussion sur les résultats signalés pour le schéma posologique de 14 mg die.

Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- Progression de l'incapacité — définie comme étant une augmentation de l'incapacité d'après l'Échelle étendue du statut d'invalidité (EDSS) à partir du score de base de ≥ 1 point (score de base de l'EDSS $\leq 5,5$) ou $\geq 0,5$ point (score de base de l'EDSS $> 5,5$) persistant sur une période d'au moins 12 semaines. L'échelle EDSS est une échelle ordinale (de 0 à 10) qui évalue les huit systèmes fonctionnels suivants : la fonction pyramidale, cérébelleuse, du tronc cérébral, sensorielle, intestinale et urinaire, visuelle ainsi que la fonction cérébrale générale et mentale.
- Rechute — définie comme l'apparition d'un nouveau signe/symptôme clinique ou une aggravation clinique d'un précédent signe/symptôme (stable pendant au moins 30 jours) persistant pendant au moins 24 heures sans fièvre.
- Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) — échelle utilisée pour évaluer l'ambulation, la dextérité des membres supérieurs et la cognition à l'aide de ce qui suit : le test du temps de marche de 25 pieds chronométré, le test des « neuf trous », et le test auditif d'addition par séries chronométrées avec intervalle de trois secondes.
- Qualité de vie liée à la santé — évaluée à l'aide du sondage sur la santé SF-36 Health Survey, le questionnaire European Quality of Life-5 Dimensions (EQ — 5D) (échelle visuelle analogique et résultats de l'indice), l'échelle Fatigue Impact Scale (FIS) et l'instrument de la qualité de vie Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54).
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) — utilisée pour évaluer les changements du nombre et de l'ampleur des lésions.

Le point d'arrêt d'efficacité primaire dans l'essai TENERE correspondait au temps écoulé avant l'échec du traitement (temps d'apparition de la première rechute ou interruption du traitement). Dans les essais TOWER et TEMSO, le point d'arrêt d'efficacité primaire correspondait au taux de rechute annualisé. Dans l'essai Study 2001, le point d'arrêt d'efficacité primaire correspondait au nombre de lésions actives uniques décelées par l'IRM.

Effacité

Essai à contrôle actif

- Dans l'essai TENERE, il y n'avait aucune différence statistiquement significative du taux de rechute annualisé ajusté entre le tériflunomide et l'interféron bêta-1a (ratio des taux 1,2 [intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,6 à 2,3]).
- Il n'y n'avait aucune différence statistiquement significative entre les traitements dans le temps écoulé avant l'échec du traitement (risque relatif 0,86 [IC à 95 % : 0,56 à 1,31]).
- Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les traitements dans la variation des valeurs initiales des scores de la FIS.

Essais contrôlés par placebo

- Le taux de rechute annualisé ajusté était statistiquement significativement plus faible avec le tériflunomide par rapport au placebo dans les essais TOWER et TEMSO, avec des ratios de taux de 0,64 (IC à 95 % : 0,51 à 0,79) et 0,69 (IC à 95 % : 0,55 à 0,85), respectivement.
- Le temps écoulé avant la progression de l'incapacité soutenue sur une période de 24 semaines n'était pas statistiquement significativement différent entre le placebo et le

tériflunomide dans les essais TOWER (risque relatif de 0,84 [IC à 95 % : 0,53 à 1,33] et TEMSO (risque relatif de 0,75 [IC à 95 % : 0,51 à 1,11]).

- La signification statistique des résultats relatifs aux essais TOWER et TEMSO n'a pas été considérée dans l'examen du PCEM, car ils se situaient en dessous du paramètre négligeable de la chaîne hiérarchique visant à aborder le problème de multiplicité.
- Les taux de rechute annualisés et de la progression de l'incapacité soutenue relatif à l'effet du tériflunomide étaient consistants dans deux sous-groupes des essais TOWER et TEMSO, à savoir le sous-groupe des patients avec ou sans l'utilisation antérieure de traitements modificateurs de la maladie au cours des deux dernières années, et le sous-groupe des patients démontrant un score de l'EDSS $\leq 3,5$ ou $> 3,5$.
- Dans l'essai Study 2001, le nombre de nouvelles lésions au niveau T2 durant le traitement était statistiquement significativement plus faible avec le tériflunomide (écart-type de $0,42 \pm 0,19$) comparativement au placebo (écart-type de $1,07 \pm 0,19$, $P = 0,008$), mais pas pour les nouvelles lésions croissantes au niveau T2 ($P = 0,09$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'essai TENERE, 5,5 % des patients ont subi un événement indésirable grave, comparativement à 6,9 % pour le groupe de l'interféron bêta-1a. Dans les trois essais contrôlés par placebo, le pourcentage de patients qui ont subi des effets indésirables graves variait de 11,9 % à 15,9 % avec le tériflunomide et de 11,5 % à 12,8 % avec le placebo.
- Dans l'essai TENERE, le taux d'abandon des patients dans le groupe de l'interféron bêta-1a était de 21,8 % comparativement à 10,9 % pour les patients du groupe du tériflunomide. Dans les trois essais contrôlés par placebo, les abandons en raison d'événements indésirables étaient plus fréquents avec le tériflunomide, variant de 10,9 % à 15,6 % comparativement aux groupes placebo chez lesquels les taux variaient de 6,2 % à 8,1 %. Les raisons les plus fréquentes justifiant les abandons du groupe de tériflunomide incluent l'alopecie/amincissement des cheveux, l'augmentation de l'alanine aminotransférase et la neutropénie.
- Les effets indésirables fréquents associés au tériflunomide incluent la diarrhée (20,9 %), la rhinopharyngite (20,0 %) et les céphalées (15,5 %). Jusqu'à 20 % des patients ont signalé une alopecie/amincissement des cheveux associée à la prise de tériflunomide 14 mg comparativement à 1 % avec l'interféron bêta-1a et < 10 % avec le placebo.

Cout et rentabilité

Le fabricant a effectué une analyse cout-utilité afin d'évaluer le tériflunomide (14 mg die) chez les patients manifestant des formes récidivantes de la SP avec un score EDSS $\leq 5,5$ et qui sont vierges de tout traitement, ou chez les patients qui nécessitent un premier changement de traitement en raison d'une intolérance. L'analyse primaire a comparé le tériflunomide à l'interféron bêta-1a (Avonex), l'interféron bêta-1a (Rebif), l'acétate de glatiramère et le fumarate de diméthyle en utilisant le modèle de progression de la maladie de Markov selon lequel les patients franchissent les niveaux de l'EDSS et passent de la SPC à la SP progressive secondaire (SPPS), puis au décès. On a opté pour un horizon temporel de 20 ans avec des durées de cycles d'un an. Les décès ont été mis en évidence séparément afin de permettre une augmentation du risque de mortalité par âge et par niveau selon l'EDSS. Le modèle incluait également les risques différentiels de rechute, les couts et les valeurs utilitaires d'après chaque

niveau de l'EDSS. Les données sur la progression naturelle de la SP provenaient principalement du registre de London en Ontario, complétées par des données issues des groupes placebo des essais TEMSO et TOWER. Les données sur l'efficacité relative de tous les éléments de comparaison en termes de progression de la maladie, des taux de rechute annualisés et des abandons ont été obtenues à l'aide d'une comparaison de traitements mixtes inédite (CTM) limitée aux études publiées depuis l'année 2000 dans lesquelles 80 % des patients étaient atteints de SPC. Les valeurs utilitaires et les coûts relatifs à chaque état provenaient de sources de données canadiennes. Le fabricant a indiqué que le tériflunomide dominait Rebif et Avonex (c.-à-d., qu'il était moins coûteux et associé à de plus grands bienfaits cliniques) et qu'il possédait un rapport coût-utilité différentiel (RCUD) de 33 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport à l'acétate de glatiramère. Le fumarate de diméthyle a été signalé comme étant plus coûteux, mais associé à une AVAQ supérieure par rapport au tériflunomide.

Les limitations importantes suivantes ont été identifiées avec le modèle du fabricant :

- La CTM soumise par le fabricant était limitée aux essais publiés après l'année 2000 et a uniquement procédé à l'évaluation de l'accumulation de l'incapacité soutenue au bout de trois mois, ce qui pourrait avoir biaisé les résultats en faveur du tériflunomide. La réanalyse du PCEM a utilisé des estimations issues de l'examen thérapeutique de l'ACMTS sur les pharmacothérapies pour la SPC.
- Les valeurs utilitaires par état de l'EDSS utilisées par le fabricant étaient nettement inférieures à celles trouvées dans d'autres études publiées. Dans la réanalyse du PCEM, des valeurs utilitaires alternatives ont été considérées.
- Le fabricant a supposé que l'efficacité du traitement était maintenue au cours de la durée de vie du patient, même si la durée du suivi dans l'essai clinique TEMSO était de 108 semaines. L'impact de l'effet du sevrage thérapeutique n'a pas pu être exploré dans le modèle du fabricant.
- Compte tenu de la nature transitoire des événements indésirables déclarés, le PCEM a effectué une nouvelle analyse dans laquelle les coûts et les désagréments des effets indésirables ont été exclus.
- Les coûts des soins de santé selon l'état de l'EDSS et ceux associés aux rechutes utilisés par le fabricant n'ont pas tenu compte de la possibilité que les patients fassent une rechute ne nécessitant pas d'hospitalisation. Les nouvelles analyses du PCEM ont été effectuées à partir des estimations de coût alternatives.
- La mortalité par état de l'EDSS était issue d'une étude de 1992 par Sadovnick et coll., laquelle indique les taux de mortalité pour les trois catégories groupées de l'EDSS : 0 à 3,5, 4 à 7 et 7,5 à 9. Le fabricant a adopté des taux de mortalité différents pour chaque état de l'EDSS. Le PCEM a adopté les données réelles de Sadovnick et coll. dans sa réanalyse.
- Le fabricant a soumis des taux d'abandon différents d'un traitement à l'autre. Étant donné que les traitements devenaient plus rentables lorsqu'ils étaient associés à un taux d'abandon supérieur, le PCEM a entrepris une nouvelle analyse en supposant un taux d'abandon constant dans l'ensemble de tous les traitements (17 % par an pour le tériflunomide 14 mg).

En entreprenant de nouvelles analyses fondées sur les autres hypothèses possibles, le PCEM constaté ce qui suit :

- Le tériflunomide continue de dominer le Rebif et Avonex (c.-à-d., moins couteux et davantage d'AVAQ)
- Le tériflunomide présente un RCUD de 409 175 \$ par rapport à l'acétate de glatiramère
- Le fumarate de diméthyle est plus efficace, mais plus couteux que le tériflunomide (RCUD de 10 030 \$).

L'interprétation des résultats n'a pas varié avec la stratification des états de l'EDSS.

Au prix indiqué de █████ \$ par comprimé de 14 mg, le cout annuel du tériflunomide est de █████ \$, ce qui est plus couteux que l'acétate de glatiramère (16 241 \$ par an) et l'interféron bêta-1b (Extavia) (18 133 \$ par an), mais moins couteux que les autres médicaments servant de base de comparaison, si on se base sur la liste des prix actuelle.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le commentaire de la section « À souligner » dans la recommandation du CCEM pour le fumarate de diméthyle, un autre traitement oral pour la SPC, ainsi que l'examen thérapeutique de l'ACMTS concernant la SPC, portaient la déclaration suivante : « Au prix indiqué, le fumarate de diméthyle n'est pas une option rentable pour le traitement initial de la SPC. »
- Il est difficile de dire si les patients inclus dans les essais avaient entrepris un traitement auparavant. Bien que < 25 % des patients aient signalé l'utilisation antérieure de traitements modificateurs de la maladie au cours des deux dernières années, il n'y n'avait aucune information sur l'expérience d'un traitement à vie.
- Les traitements administrés par voie orale sont souvent considérés plus commodes pour les patients que ceux nécessitant une administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
- La CTM a été limitée par l'hétérogénéité des essais inclus.
- Il n'y n'avait aucune différence statistiquement significative entre le tériflunomide et l'interféron bêta-1a dans l'essai TENERE. Cependant, cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'équivalence ou la non-infériorité entre ces deux traitements actifs. En outre, l'IC du taux de rechute annuel était très large, ce qui suggère que la puissance de cette étude était potentiellement trop faible pour démontrer une différence entre le tériflunomide et l'interféron bêta-1a.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté que les données probantes étaient manquantes dans les domaines suivants :

- Les ECR portant sur le tériflunomide ou d'autres médicaments pour le traitement de la SPC ne fournissent aucune donnée sur les conséquences à long terme de la progression de l'incapacité.
- Le profil d'innocuité à long terme du tériflunomide pour le traitement de la SP exige une évaluation plus approfondie.

Membres du CCEM :

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M^{me} Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani.

Réunion du 21 mai 2014

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et a demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.