

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

OCRÉLIZUMAB (OCREVUS – HOFFMANN-LA ROCHE)

Indication : Le traitement de la sclérose en plaques cyclique évolutive selon les signes cliniques et l'imagerie.

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'ocrélizumab dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique (SEPC) évolutive conformément aux signes cliniques et à l'imagerie caractéristiques, sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

- Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la sclérose en plaques (SEP).
- Une baisse de prix minimale de 50 %.

Gamme de services : Programme commun d'évaluation des médicaments
Version : 1.0
Date de publication : Novembre 2017
Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promet ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

OCRÉLIZUMAB (OCREVUS – HOFFMANN-LA ROCHE)

Le traitement de la sclérose en plaques cyclique évolutive selon les signes cliniques et l'imagerie caractéristiques.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'ocrélizumab dans le traitement de la sclérose en plaques cycliques (SEPC) évolutive conformément aux signes cliniques et à l'imagerie caractéristiques, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions :

- Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la sclérose en plaques (SEP).
- Une baisse de prix minimale de 50 %.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III, à double insu (OPERA-I et OPERA-II) démontrent la supériorité de l'ocrélizumab sur l'interféron bêta 1a pour ce qui est de la réduction du taux de rechute annualisé (TRA), avec un rapport de taux de 0,536 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,400 à 0,719) dans l'étude OPERA-I, de 0,532 (IC à 95 % de 0,397 à 0,714) dans l'étude OPERA-II et de 0,535 (IC à 95 % de 0,435 à 0,659) dans l'analyse globale des données regroupées. Le taux de rechute avec l'ocrélizumab est inférieur à celui avec l'interféron bêta 1a dans une proportion de 46 % dans l'étude OPERA-I et dans une proportion de 47 % dans l'étude OPERA-II et dans l'analyse globale. La proportion de patients n'ayant pas connu de rechute au terme de 96 semaines est plus grande avec l'ocrélizumab qu'avec l'interféron bêta 1a dans l'étude OPERA-I (80 % versus 67 %; risque relatif [RR] de 1,20 [IC à 95 % de 1,10 à 1,31]) et dans l'étude OPERA-II (79 % versus 64 %; RR de 1,23 [IC à 95 % de 1,12 à 1,35]).
2. Selon le prix indiqué par le fabricant, le flacon de 300 mg d'ocrélizumab coûte 8 150 \$; le coût annuel moyen du traitement s'élève donc à 32 600 \$. D'après la nouvelle analyse de scénario de référence du fabricant effectuée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, l'ocrélizumab n'est pas un traitement rentable de la SEPC, quel que soit le seuil de la volonté de payer du décideur pour un gain d'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité qu'il soit rentable est de 2,0 %, alors qu'au seuil de 100 000 \$ l'AVAQ, cette probabilité est de 12,9 %. Si le prix diminuait minimalement de 50 %, la probabilité que l'ocrélizumab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ serait de 81 %.

À souligner :

- La majorité des patients des études OPERA-I et OPERA-II n'ont subi aucun traitement pour la SEP dans les deux années précédentes. Toutefois, l'on ne sait pas si ceux qui n'ont pas été traités par un médicament modificateur de l'évolution de la SEPC dans les deux ans précédant les essais cliniques ont subi un traitement pour la SEP ou s'ils n'avaient en fait jamais reçu de traitement modificateur de l'évolution de la maladie. Dans ce dernier cas, l'ocrélizumab pourrait être considéré comme un traitement de première intention, tandis que, dans l'autre cas, il serait indiqué comme traitement de deuxième intention. À l'heure actuelle, le fabricant mène deux études de phase IIIb non comparatives en mode ouvert (CHORD et CASTING) pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab dans le traitement de la SEPC chez des patients qui ont manifesté une réponse sous-optimale à un traitement modificateur de l'évolution de la maladie.
- Le CCEM a recommandé en juillet 2017 de rembourser Glatect (acétate de glatiramère générique) dans le traitement de la SEPC lorsque l'acétate de glatiramère s'avère l'option thérapeutique la plus appropriée, sous réserve d'un critère clinique et d'une condition. Par ailleurs, Santé Canada a autorisé l'usage de Teva-glatiramère, autre générique d'acétate de glatiramère, dans le traitement de la SEPC; le médicament pourrait être éventuellement remboursé. Le CCEM note que l'offre de médicaments moins onéreux — notamment l'acétate de glatiramère générique — pourrait influencer sur le choix optimal des traitements de la SEPC, y compris l'ocrélizumab, pour une question de coût.
- Le CCEM estime qu'en raison de l'absence de données probantes sur l'innocuité à long terme de l'ocrélizumab, la valeur ajoutée de ce médicament à long terme par rapport aux autres thérapies modificatrices de l'évolution de la SEPC est incertaine.

Points de discussion :

- Le CCEM aborde la question du caractère approprié du traitement comparateur dans les études OPERA. Il estime, de concert avec l'expert qui a participé à la revue systématique du PCEM sur l'ocrelizumab, que l'interféron bêta 1a n'est peut-être pas le choix optimal comme traitement comparateur. Cependant, il constate que les différences entre les traitements, particulièrement en ce qui a trait au TRA, sont probablement importantes dans la pratique clinique. Les effets bénéfiques cliniques et les risques propres à l'ocrelizumab par comparaison avec les autres thérapies modificatrices de l'évolution de la SEPC sont incertains.

Contexte :

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant sélectivement les lymphocytes B exprimant CD20. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement de la SEPC évolutive conformément aux signes cliniques et aux résultats d'imagerie caractéristiques. La posologie recommandée est de 600 mg en perfusion intraveineuse (IV) tous les six mois. Selon la monographie, la dose initiale est administrée en deux perfusions intraveineuses de 300 mg à 2 semaines d'intervalle.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur l'ocrelizumab, deux comparaisons de traitements indirectes, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients atteints de SEP et de leurs aidants.

Observations de patients :

Un groupe de défense des intérêts de patients (la Société canadienne de la sclérose en plaques) a répondu à la demande de commentaires de patients. L'information transmise provient d'un sondage et de renseignements du domaine public. Voici le résumé des principales observations de ce groupe :

- Les personnes atteintes de SEP sont aux prises un jour ou l'autre avec les symptômes courants de la maladie : fatigue, déambulation difficile, déficience visuelle, troubles cognitifs, dépression, troubles vésicaux et douleur. Sans compter qu'à cela peuvent s'ajouter des problèmes d'équilibre, un dysfonctionnement sexuel, de la spasticité, des tremblements, de la faiblesse, des difficultés d'élocution et de déglutition. Des symptômes pénibles qui ont un effet dévastateur sur la qualité de vie.
- La nature épisodique de la SEP engendre des problèmes pour ce qui est de l'emploi — de nombreux patients sont incapables de conserver ou d'occuper un emploi en raison de rechutes, de symptômes, d'effets secondaires des médicaments ou de progression de l'incapacité. Aussi, il peut être difficile de fréquenter un établissement d'enseignement, de s'adonner à des activités physiques ou à des activités récréatives, ou d'entretenir des relations interpersonnelles, même de remplir ses obligations familiales.
- Les aidants jouent un rôle crucial dans la prise en charge globale des personnes atteintes de SEP, en particulier lorsque la maladie évolue rapidement ou que l'incapacité progresse. L'aidant offre du soutien émotionnel et de l'aide pour ce qui est de l'administration des médicaments et des activités de la vie quotidienne, notamment pour les soins d'hygiène, l'alimentation et le transport.
- Il n'y a pas d'algorithme de traitement standard de la SEP. Il est fréquent qu'un traitement soit efficace pour une personne, mais échoue chez une autre. L'accès à diverses options thérapeutiques est primordial pour les personnes atteintes de SEP afin de maintenir leur qualité de vie et de maîtriser la maladie le plus possible.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur deux ECR de phase III de devis identique, multicentriques, avec groupes parallèles, à double insu, selon la technique du double placebo, avec traitement comparateur actif. Les patients admis aux études OPERA-I (N = 821) et OPERA-II (N = 835) sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'ocrelizumab à raison de 600 mg en perfusion IV tous les six mois et de l'interféron bêta 1a à raison de 44 µg en injection sous-cutanée trois fois par semaine. Les études évaluent l'efficacité en fonction de critères cliniques (p. ex., la rechute), de critères d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (p. ex., le nombre de lésions détectées à l'IRM en T1 ou T2) et de résultats rapportés par les patients (p. ex., questionnaire Short Form [36] Health Survey [SF-36]). Pendant la période de traitement de 96 semaines, les participants doivent se présenter à 10 consultations prévues aux fins d'évaluation. En outre, ils se prêtent à des entrevues téléphoniques dirigées toutes les 4 semaines à compter de la semaine 8 afin de voir s'il y a apparition ou aggravation de symptômes neurologiques qui motiverait une consultation supplémentaire et de collecter des données sur les infections le cas échéant.

Les études OPERA-I et OPERA-II ont recruté des patients âgés de 18 à 55 ans atteints de la forme cyclique de la SEP dont le score à l'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) allait de 0 à 5,5 au moment de la sélection, qui ont connu au bas mot deux rechutes documentées dans les deux ans précédant la sélection ou une rechute dans l'année de la sélection, qui présentent à l'IRM des anomalies cérébrales caractéristiques de la SEP, sans aggravation des symptômes neurologiques dans les 30 jours de la sélection et du début de l'étude. Le diagnostic de SEP se fonde sur les critères de McDonald de 2010. Tout traitement antérieur par un médicament ciblant les lymphocytes B ou un autre immunosuppresseur et une maladie de plus de 10 ans accompagnée d'un score EDSS égal ou inférieur à 2,0 à la sélection sont les principaux critères d'exclusion.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La rechute — Pour les besoins des essais cliniques OPERA-I et OPERA-II, apparition ou aggravation de symptômes neurologiques conformément aux critères que voici : dus à la SEP exclusivement, non attribuables à la fièvre ou l'infection, se manifestant pendant 24 heures au minimum, précédés d'un état neurologique stable ou meilleur pendant au moins 30 jours et accompagnés de l'aggravation de signes neurologiques objectifs motivant une augmentation minimale d'un demi-palier du score EDSS, de deux points d'un score fonctionnel EDSS ou d'un point de deux scores fonctionnels EDSS ou plus. L'apparition ou l'aggravation d'événements neurologiques indicateurs d'une rechute clinique sont documentées sur une page du compte rendu d'observation consacrée à cette fin. Les patients en rechute clinique sont dirigés vers l'investigateur examinateur qui procède à une évaluation indépendante en fonction de l'EDSS pour confirmer que ces événements correspondent aux critères de la rechute.
- La progression de l'incapacité confirmée (PIC) — Augmentation minimale de 1,0 point du score EDSS lorsque le score initial est égal ou inférieur à 5,5 ou de 0,5 point si le score initial est supérieur à 5,5. La progression de l'incapacité est confirmée lorsque cette augmentation se maintient à la consultation prévue 12 ou 24 semaines après le constat d'aggravation neurologique.
- La régression de l'incapacité confirmée — Diminution minimale de 1,0 point du score EDSS si le score initial va de 2 à 5,5 ou de 0,5 point si le score initial est supérieur à 5,5.
- Des paramètres d'IRM — Critères d'évaluation fondés sur l'IRM : variation du volume cérébral dans la période allant de la semaine 24 à la semaine 96; nombre total de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou d'expansion récente à la semaine 96; nombre total de nouvelles lésions hypointenses (trous noirs) à la semaine 96; nombre total de nouvelles lésions captant le gadolinium en T1. Les examens d'IRM sont prévus le jour 1 et les semaines 24, 48 et 96.
- Le questionnaire Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) — Instrument comportant trois échelles continues objectives et quantitatives évaluant le fonctionnement de la jambe et l'ambulation (marche chronométrée de 7,5 mètres), le fonctionnement du bras et de la main (test de dextérité manuelle avec 9 chevilles en bois [nine-hole peg test]) et la fonction cognitive à l'aide du test PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test 3). Les scores des trois volets sont transposés en scores standards (écarts réduits) dont la moyenne constitue le score global MSFC. La variation positive du score global indique une amélioration, alors que la variation négative révèle une aggravation. La variation de 20 % du score de la marche chronométrée de 7,5 mètres et du score de la dextérité manuelle et une variation d'écart type de 0,5 au test PASAT sont considérées comme étant d'importance clinique.
- Le questionnaire SF-36 — Instrument générique d'évaluation de l'état de santé comportant 36 items répartis dans huit domaines : capacité fonctionnelle physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perceptions de la santé en général et restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs. Plus la note est haute, meilleure est la qualité de vie liée à la santé. Pour chacun des domaines, la notation selon l'échelle va de 0 à 100, et plus la note est haute, meilleur est l'état de santé. Aux fins d'analyse, l'on peut regrouper les 36 items en deux catégories : le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental.
- L'absence de signes d'activité de la maladie (NEDA pour No Evidence of Disease Activity) — Les patients fidèles au traitement de 96 semaines sont réputés présenter des signes d'activité de la SEP si, dans la période à double insu de l'étude, ils ont connu une rechute telle qu'elle est définie au protocole ou un événement confirmant la progression de l'incapacité, ou si un examen d'IRM a révélé la présence de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 ou la présence de lésions nouvelles ou d'expansion récente en T1. Si aucun de ces événements n'est rapporté, le patient est réputé ne pas présenter de signes d'activité de la maladie.

Efficacité

- Le traitement par l'ocrelizumab se traduit par une réduction statistiquement significative du TRA la semaine 96 comparativement à l'interféron bêta 1a dans les études OPERA-I et OPERA-II et dans l'analyse globale des données

regroupées (rapports de taux respectifs de 0,536 [IC à 95 % de 0,400 à 0,719], de 0,532 [IC à 95 % de 0,397 à 0,714] et de 0,535 [IC à 95 % de 0,435 à 0,659]). La diminution du TRA sous l'effet de l'ocrelizumab est de 46 % dans l'étude OPERA-I et de 47 % dans l'étude OPERA-II et dans l'analyse globale.

- La proportion de patients libres de rechutes est plus grande avec l'ocrelizumab qu'avec l'interféron bêta 1a dans l'étude OPERA-I (80,4 % contre 66,7 %; risque relatif [RR] de 1,20 [IC à 95 % de 1,10 à 1,31]; $P < 0,0001$) et dans l'étude OPERA-II (78,9 % contre 64,3 %; RR de 1,23 [IC à 95 % de 1,12 à 1,35]; $P < 0,0001$).
- L'analyse globale démontre que l'ocrelizumab est associé à une réduction statistiquement significative de la progression de l'incapacité confirmée aux consultations des semaines 12 et 24 (rapports des risques instantanés [RRI] respectifs de 0,60 [IC à 95 % de 0,45 à 0,81] et de 0,60 [IC à 95 % de 0,43 à 0,84]).
- L'analyse globale démontre également que l'ocrelizumab est associé à une augmentation statistiquement significative de la proportion de patients bénéficiant d'une amélioration confirmée sur le plan de l'incapacité (RR de 1,33 [IC à 95 % de 1,05 à 1,68]; $P = 0,0194$).
- L'ocrelizumab amène une réduction statistiquement significative des lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou d'expansion récente au terme de 96 semaines, de nouvelles lésions hypointenses (trous noirs) au terme de 96 semaines et de nouvelles lésions rehaussantes (gadolinium) en T1 dans chacun des essais cliniques et dans l'analyse globale. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'ocrelizumab et l'interféron bêta 1a pour ce qui est de la variation du volume cérébral de la semaine 24 à la semaine 96 dans l'étude OPERA-II (différence moyenne [DM] de 0,112 [IC à 95 % de -0,018 à 0,241]; $P = 0,0900$). L'absence de différence statistiquement significative sur ce plan a mis un terme à la séquence d'analyse statistique hiérarchique dans l'étude OPERA-II. Dans l'étude OPERA-I, la séquence d'analyse statistique hiérarchique s'est interrompue avant cela; par conséquent, la différence entre l'ocrelizumab et l'interféron bêta 1a, favorable au premier, rapportée par le fabricant n'est pas considérée comme étant statistiquement significative (DM de 0,168 [IC à 95 % de 0,053 à 0,283]; $P = 0,0042$).
- Dans les deux études, le score moyen du sommaire de l'état physique du SF-36 des patients du groupe de l'interféron bêta 1a diminue par rapport à sa valeur initiale (-0,833 à -0,657), tandis que le score moyen des patients du groupe de l'ocrelizumab augmente légèrement (0,036 à 0,326). L'analyse globale des données des deux études regroupées indique une plus grande amélioration avec l'ocrelizumab qu'avec l'interféron bêta 1a (DM de 0,918 [IC à 95 % de 0,135 à 1,702]; $P = 0,02$).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'ocrelizumab et l'interféron bêta 1a pour ce qui est de la variation du score MSFC dans l'étude OPERA-I (DM de 0,039 [IC à 95 % de -0,039 à 0,116]; $P = 0,3261$). L'absence de différence statistiquement significative sur ce plan a mis un terme à la séquence d'analyse statistique hiérarchique dans l'étude OPERA-I. Par contre, l'on observe une différence statistiquement significative, favorable à l'ocrelizumab, dans l'étude OPERA-II (DM de 0,107 [IC à 95 % de 0,034 à 0,180]; $P = 0,0040$) et dans l'analyse globale (DM de 0,077 [IC à 95 % de 0,025 à 0,129]; $P = 0,004$).
- Dans les deux études, OPERA-I et OPERA-II, la séquence d'analyse statistique hiérarchique s'est interrompue avant l'évaluation du critère d'absence de signes d'activité de la maladie. Dans les deux études, les patients satisfaisant ce critère la semaine 96 sont en plus grande proportion dans le groupe de l'ocrelizumab (43,9 % et 47,4 %) que dans le groupe de l'interféron bêta 1a (24,1 % et 27,1 %). Le risque relatif sur ce plan est de 1,74 (IC à 95 % de 1,39 à 2,17) dans l'étude OPERA-I et de 1,81 (IC à 95 % de 1,41 à 2,32) dans l'étude OPERA-II.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients traités par l'ocrelizumab qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins est semblable dans les études OPERA-I et OPERA-II (respectivement 6,9 % [39 événements] et 7,0 % [39 événements]). La proportion de patients traités par l'interféron bêta 1a qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins est de 7,8 % (38 événements) dans l'étude OPERA-I et de 9,6 % (50 événements) dans l'étude OPERA-II. Les groupes d'incidents indésirables graves les plus fréquents sont les infections et les infestations (1,3 % avec l'ocrelizumab et 2,9 % avec l'interféron bêta 1a), les troubles du système nerveux (1,0 % avec l'ocrelizumab et 1,3 % avec l'interféron bêta 1a) et les blessures, l'intoxication et les complications après une intervention (0,7 % avec l'ocrelizumab et 1,2 % avec l'interféron bêta 1a).
- Dans les deux études, les abandons pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe de l'interféron bêta 1a (6,0 % et 6,4 %) que dans le groupe de l'ocrelizumab (3,2 % et 3,8 %). Des réactions à la perfusion ont provoqué un abandon de traitement chez 11 patients traités par l'ocrelizumab (1,2 % à 1,5 %), mais pour aucun patient ayant reçu la perfusion de placebo.
- Les infections graves sont plus fréquentes chez les patients traités par l'interféron bêta 1a (3,8 % [34 événements]) que chez les patients traités par l'ocrelizumab (1,8 % [18 événements]). La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins de la classe des infections opportunistes est plus grande avec l'ocrelizumab (7,0 %) qu'avec l'interféron bêta 1a (4,1 %). Le fabricant attribue l'écart principalement à un plus grand nombre d'infections dues au virus herpès dans les groupes de l'ocrelizumab que dans les groupes de l'interféron bêta 1a, plus précisément les infections buccales (2,9 % contre 2,1 %), le zona (2,1 % contre 1,0 %) et les infections dues au virus herpès simplex (0,8 % contre 0,2 %).

- Les réactions à la perfusion sont les incidents indésirables les plus fréquents dans les deux essais cliniques pivots, plus fréquents dans les groupes de l'ocrelizumab que dans les groupes de l'interféron bêta 1a (34,3 % contre 9,7 % selon l'analyse globale). Aucun évènement anaphylactique ne survient dans les études OPERA-I et OPERA-II. Les symptômes les plus courants liés aux réactions à la perfusion dans les groupes de l'ocrelizumab sont le prurit, l'éruption cutanée, l'irritation de la gorge et les bouffées vasomotrices. C'est à la première dose de 300 mg d'ocrelizumab que la plus grande proportion de patients (27,5 %) manifeste une réaction à la perfusion; cette proportion diminue à 4,7 % à la seconde perfusion de 300 mg. Après la première dose complète de 600 mg d'ocrelizumab, 13,7 % des patients présentent une réaction à la perfusion subséquente. Puis, la proportion diminue aux troisième et quatrième doses (respectivement 9,6 % et 7,8 %).
- Presque tous les incidents indésirables liés à la perfusion sont d'intensité légère ou modérée (de grade 1 ou 2 pour 93 % des incidents dans le groupe de l'ocrelizumab et pour 99 % des incidents dans le groupe de l'interféron bêta 1a). Pour ce qui est des incidents indésirables de grade 3 liés à la perfusion, ils sont le lot de 20 patients traités par l'ocrelizumab (2,4 %) et d'aucun (0) patient (0,1 %) dans le groupe de l'interféron bêta 1a. L'on rapporte un incident de grade 4 (bronchospasme) chez un patient traité par l'ocrelizumab au moment de la première perfusion de 300 mg. Onze patients traités par l'ocrelizumab se retirent de l'étude pour cause d'effets indésirables liés à la perfusion (1,3 %), après une perfusion de 300 mg dans tous les cas.
- L'on ne rapporte pas de cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive dans le groupe de l'ocrelizumab des essais cliniques OPERA.

Métaanalyses en réseau

L'ACMTS a procédé à l'évaluation critique de deux métaanalyses en réseau (MR) (l'une inédite, présentée par le fabricant, l'autre publiée, menée par l'Institute for Clinical and Economic Review). Les deux démontrent que l'ocrelizumab fait baisser le TRA dans une plus grande mesure que plusieurs autres traitements modificateurs de l'évolution de la maladie, dont l'interféron bêta 1a (en injection sous-cutanée ou intramusculaire), le tériflunomide, l'acétate de glatiramère, l'interféron bêta 1a pégylé et le fumarate de diméthyle. Les deux MR affirment que rien de probant n'indique une différence entre l'ocrelizumab et le natalizumab ou l'alemtuzumab pour ce qui est de réduire le taux de rechute. L'analyse de l'innocuité dans les comparaisons indirectes se limite aux paramètres agrégatifs (c.-à-d., évènements indésirables graves et abandons de traitement toutes causes confondues), et les résultats donnent à penser qu'il n'y a pas de différences entre les traitements modificateurs de la maladie qui font l'objet des analyses. Cependant, l'on ne peut s'en remettre à des indicateurs de résultat amalgamés pour déterminer le profil d'innocuité distinct des traitements modificateurs de l'évolution de la maladie.

Coût et rapport coût/efficacité

L'ocrelizumab est offert en flacons de 300 mg à usage unique au prix de 8 150 \$ le flacon; le coût annuel du traitement par l'ocrelizumab s'élève à 32 600 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse coût/utilité comparant l'ocrelizumab aux traitements offerts à l'heure actuelle aux patients atteints de SEPC. Les comparateurs sont des médicaments administrés par perfusion (alemtuzumab et natalizumab) et des médicaments administrés par injection (interféron bêta 1a, interféron bêta 1b, interféron bêta 1a pégylé, acétate de glatiramère et daclizumab) et des médicaments administrés par la voie orale (fumarate de diméthyle, fingolimod et tériflunomide). Un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie, en fonction des scores EDSS, dans une cohorte de patients atteints de la SEP de forme cyclique traités par l'ocrelizumab ou d'autres traitements appropriés (comparateurs). Le modèle prévoit le passage de l'état EDSS 0 à l'état EDSS 9 de la SEPC et de la SEP progressive secondaire, ainsi que la progression de la SEPC à la SEP progressive secondaire; à tout moment, le patient peut également passer à l'état sans retour du décès. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (environ 63 ans), comporte des cycles annuels et adopte la perspective du système public canadien de soins de santé.

Dans son analyse de référence, le fabricant présente les résultats de comparaisons par paire où l'ocrelizumab est plus coûteux et plus efficace que l'alemtuzumab, le fumarate de diméthyle, l'acétate de glatiramère, l'interféron bêta 1a, l'interféron bêta 1a pégylé et le tériflunomide avec des rapports coût/efficacité différentiels allant de 20 300 \$ à 39 600 \$ l'AVAQ gagnée. Comparativement à d'autres traitements (c.-à-d., daclizumab, fingolimod et natalizumab), l'ocrelizumab est moins coûteux et s'accompagne d'un plus grand nombre d'AVAQ. Dans une analyse séquentielle prenant en compte tous les comparateurs, l'ocrelizumab est plus coûteux et plus efficace que l'interféron bêta 1a pégylé à un rapport coût/efficacité différentiel de 46 121 \$ l'AVAQ gagnée; tous les autres traitements sont dominés au sens de la dominance stricte ou de la dominance généralisée.

Le PCEM a relevé plusieurs aspects qui limitent la portée du modèle économique du fabricant :

- L'estimation de la progression de l'incapacité selon une période de confirmation de 12 semaines pourrait être un mauvais indicateur de l'aggravation permanente d'une maladie chronique. L'estimation fondée sur une période de confirmation de 24 semaines correspondrait mieux aux résultats cliniques durant un cycle annuel.
- Dans le modèle économique, un traitement est dit efficace pendant toute sa durée et cela vaut pour tous les comparateurs à l'exception de l'alemtuzumab. Le traitement par l'alemtuzumab est d'une durée maximale de deux ans. Cette méthode de modélisation de la durée et de l'efficacité du traitement est biaisée au détriment de l'alemtuzumab et n'est pas étayée par des données probantes.
- Les estimations provenant des comparaisons de traitements indirectes commandées par le fabricant sont teintées d'incertitude parce qu'elles reposent sur des essais cliniques mixtes menés auprès de patients jamais traités ou de patients ayant été traités auparavant pour la synthèse des données probantes et en raison de l'absence d'évaluation de l'incidence de l'hétérogénéité clinique et d'analyse statistique pour l'incohérence.
- Le modèle économique manque de transparence et est inutilement complexe. Il est donc difficile d'en évaluer la validité et de reprendre l'analyse des données.
- D'autres aspects participent à l'incertitude, notamment les valeurs d'utilité des états de santé (EDSS 8 et 9), le coût du traitement par le daclizumab et les données sur l'histoire naturelle.

L'analyse du PCEM tient compte de ces limites et constate que l'ocrelizumab n'est pas un traitement rentable de la SEPC, quelle que soit la somme que le décideur est disposé à verser pour une AVAQ gagnée, comparativement aux traitements offerts. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité qu'il soit rentable est de 2,0 %, alors qu'au seuil de 100 000 \$ l'AVAQ, cette probabilité est de 12,9 %. Dans l'analyse de référence du PCEM, l'interféron bêta 1a pégylé est le traitement optimal à un seuil inférieur à 151 610 \$ l'AVAQ gagnée, tandis que le daclizumab est le traitement optimal au seuil supérieur à 151 610 \$, mais inférieur à 258 857 \$ l'AVAQ gagnée. Si le décideur est prêt à payer plus de 258 857 \$ pour une AVAQ gagnée, l'alemtuzumab est alors le traitement optimal. Si son prix diminuait minimalement de 50 %, la probabilité que l'ocrelizumab soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ serait de 81 %.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 octobre 2017

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun