

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 : Prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ocrelizumab dans la prise en charge des patients adultes atteints de SPPP au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire, si les conditions et les critères suivants sont respectés :

Critères cliniques :

- Le traitement peut être entrepris si le patient est âgé de 18 à 55 ans; s'il a un diagnostic confirmé de SPPP (selon les critères de McDonald de 2010) et un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale* [échelle étendue d'incapacité]) compris entre 3,0 et 6,5; si son score fonctionnel pyramidal est égal ou supérieur à 2,0 en raison des résultats relatifs aux membres inférieurs; si moins de 10 ans se sont écoulés depuis l'apparition des symptômes de SP chez le patient dont le score EDSS est égal ou inférieur à 5,0 et moins de 15 ans chez celui dont le score EDSS est supérieur à 5,0.
- Le traitement devrait être arrêté si le patient a un score EDSS égal ou supérieur à 7,0.

Conditions :

- Le patient est supervisé par un spécialiste qui possède de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.
- Le prix est réduit.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Avril 2018

Longueur du rapport : 9 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 promeut 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)

Indication : Prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ocrélizumab dans la prise en charge des patients adultes atteints de SPPP au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire, si les conditions et les critères suivants sont respectés.

Critères :

- Le traitement peut être entrepris si le patient est âgé de 18 à 55 ans; s'il a un diagnostic confirmé de SPPP (selon les critères de McDonald de 2010) et un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale* [échelle étendue d'incapacité]) compris entre 3,0 et 6,5; si son score fonctionnel pyramidal est égal ou supérieur à 2,0 en raison des résultats relatifs aux membres inférieurs; si moins de 10 ans se sont écoulés depuis l'apparition des symptômes de SP chez le patient dont le score EDSS est égal ou inférieur à 5,0 et moins de 15 ans chez celui dont le score EDSS est supérieur à 5,0.
- Le traitement devrait être arrêté si le patient a un score EDSS égal ou supérieur à 7,0.

Conditions :

- Le patient est supervisé par un spécialiste qui possède de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques (SP).
- Le prix est réduit.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III mené en double insu (ORATORIO, N = 732) montre que l'ocrélizumab est supérieur au placebo pour ce qui est de réduire le risque de progression de l'incapacité confirmée (PIC) pendant au moins 12 semaines (rapport de risques instantanés : 0,76; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,59 à 0,98) et pendant au moins 24 semaines (rapport de risques instantanés : 0,75; IC à 95 %, 0,58 à 0,98).
2. Le prix unitaire de l'ocrélizumab proposé par le fabricant est de 8 150 \$ par fiole de 300 mg, ce qui correspond à un coût annuel moyen de 32 600 \$. Selon la nouvelle analyse du cas de référence du fabricant menée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, l'ocrélizumab, comparativement au traitement symptomatique optimal (TSO), est associé à un coût différentiel de 588 143 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Par conséquent, ce n'est pas un traitement rentable pour les patients adultes atteints de SPPP. La probabilité que l'ocrélizumab soit rentable à un seuil de disposition à payer allant jusqu'à 200 000 \$ par AVAQ gagnée est de 0 %. La nouvelle analyse de l'ACMTS donne à penser qu'une réduction de 82 % du prix proposé serait nécessaire pour parvenir à un coût différentiel par AVAQ de 50 000 \$.

À souligner :

1. Les critères de traitement se fondent sur les critères d'inclusion de l'essai ORATORIO. Le critère d'arrêt de traitement se fonde sur les commentaires de cliniciens possédant une expertise dans la prise en charge de la SPPP et sur les données du modèle économique fourni par le fabricant (qui tient pour acquis que les patients dont le score EDSS atteint 7 pendant le traitement par l'ocrélizumab arrêteront le traitement).

2. Les patients inscrits à l'essai ORATORIO étaient âgés de 18 à 55 ans et avaient un score EDSS compris entre 3,0 et 6,5. Le fabricant prévoit un ECR de phase IIIB sur cinq ans, multicentrique, en double insu et contrôlé par placebo pour évaluer de manière plus approfondie l'efficacité et l'innocuité de l'ocrelizumab chez les patients atteints de SPPP. Tous les détails ne sont pas encore précisés, mais on s'attend à ce que l'étude génère des données probantes sur l'utilisation de l'ocrelizumab chez les patients âgés de 55 ans à 65 ans ainsi que chez les patients dont le score EDSS est compris entre 6,5 et 8,0.
3. Le CCEM note que l'absence de données probantes sur l'innocuité à long terme de l'ocrelizumab entraîne une incertitude concernant l'évaluation des bienfaits et des risques. L'ocrelizumab est associé à des réactions graves à la perfusion et à un risque accru d'infections (infections opportunistes et générales). La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est associée aux traitements modificateurs de l'évolution de la maladie (TMÉM) pour la SP. Un cas de LEMP a été rapporté chez un patient traité par l'ocrelizumab; cependant, ce patient avait aussi reçu préalablement un traitement par le natalizumab pendant trois ans. Les experts cliniques consultés par l'ACMTS ont indiqué que les patients traités par l'ocrelizumab sont peu susceptibles d'être soumis à une surveillance spécialisée des signes de LEMP. L'ocrelizumab peut aussi être associé à un risque accru de tumeurs malignes. Les patients ayant des antécédents familiaux importants de cancer ou les patients âgés pourraient ne pas être de bons candidats au traitement par l'ocrelizumab en raison du risque potentiellement accru de cancer. Une discussion éclairée serait nécessaire entre le patient et le prescripteur.
4. L'apparition de l'inflammation dans la SPPP est imprévisible et il n'existe actuellement pas de lignes directrices pour déterminer la fréquence de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec gadolinium pour surveiller l'inflammation active. Les données probantes concernant la toxicité potentielle liée à une exposition répétée au gadolinium évoluent. Par conséquent, les décisions concernant la surveillance optimale par IRM devraient être prises par des cliniciens ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de la SP.
5. Les estimations de rentabilité sont très incertaines en raison des limites des données cliniques, des risques et de l'efficacité à long terme inconnus de l'ocrelizumab, et des limites de l'analyse économique fournie à l'ACMTS. La probabilité que l'ocrelizumab soit rentable à un seuil de disposition à payer allant jusqu'à 200 000 \$ par AVAQ est de 0 %. La nouvelle analyse de l'ACMTS donne à penser qu'une réduction de 80 % du prix proposé serait nécessaire pour parvenir à un coût différentiel par AVAQ de 68 378 \$.

Autres points de discussion :

- L'ocrelizumab est le premier TMÉM autorisé par Santé Canada dans le traitement de la SPPP. Par conséquent, le TSO était un comparateur approprié dans l'essai ORATORIO.
- Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions pour l'ocrelizumab dans le traitement de la SPPP. Santé Canada est d'avis que les données probantes du seul essai pivot (ORATORIO) sont insuffisantes pour émettre un avis de conformité complet; il exige que le fabricant mène une autre étude de confirmation rigoureuse pour confirmer l'efficacité de l'ocrelizumab.
- Il se peut qu'avec l'utilisation de l'ocrelizumab, le recours à l'IRM pour surveiller l'activité inflammatoire s'accroisse dans la pratique clinique, ce qui n'a pas été pris en considération dans l'évaluation économique du fabricant.
- Une recherche supplémentaire est nécessaire pour évaluer l'innocuité et la toxicité à long terme associées à l'exposition au gadolinium et à l'accumulation potentielle de gadolinium dans le système nerveux central.

Contexte :

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant sélectivement les lymphocytes B exprimant CD20. Santé Canada en a autorisé l'utilisation dans les indications suivantes :

- Le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques cyclique (SPC) évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie.
- La prise en charge des patients adultes atteints de SPPP au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

La dose d'ocrelizumab recommandée est de 600 mg en perfusion intraveineuse tous les six mois. Dans la monographie du produit, on recommande d'administrer la dose initiale de 600 mg en deux perfusions distinctes : une première perfusion de 300 mg suivie d'une seconde perfusion de 300 mg deux semaines plus tard. L'ocrelizumab est vendu en fioles à usage unique contenant 300 mg de principe actif.

La présente demande au PCEM concerne l'utilisation de l'ocrelizumab dans le traitement des patients atteints de SPPP. L'ACMTS a déjà examiné l'utilisation de l'ocrelizumab dans le traitement des patients adultes atteints de SPC.

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

Le CCEM a pris en considération l'information suivante préparée par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR portant sur l'ocrelizumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le CCEM a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert ayant de l'expérience dans le traitement de la SP, et l'information soumise par un groupe de patients au sujet de l'évolution de l'état de santé et des enjeux importants pour les patients et les aidants qui sont touchés par la SPPP.

Observations de patients

Un groupe de patients (la Société canadienne de la sclérose en plaques) a répondu à la demande de rétroaction des patients pour cette revue du PCEM. Les renseignements ont été recueillis principalement au moyen d'un sondage en ligne. Les points suivants résument les commentaires clés du groupe de patients :

- La SPPP est une forme dévastatrice de SP qui se caractérise par une aggravation continue de la maladie. Les patients présentent les symptômes suivants : invalidité progressive, fatigue, troubles cognitifs, faiblesses, spasticité, tremblements, mauvaise coordination, problèmes vésicaux et intestinaux, dysfonction sexuelle, dépression, douleur, étourdissements, problèmes visuels et difficultés à parler et à avaler. À mesure que la maladie progresse, les patients atteints de SPPP perdent souvent leur capacité à pratiquer des activités physiques ou sociales et à travailler.
- L'ocrelizumab est le premier traitement autorisé pour les patients atteints de SPPP. Toutes les autres options de traitement de la SPPP visent à atténuer les symptômes plutôt qu'à freiner l'évolution de la maladie. Ainsi, les patients sont d'avis qu'un besoin important non comblé existe pour ceux qui vivent avec la SPPP, et souhaitent avoir accès à n'importe quelle option de traitement qui pourrait potentiellement ralentir ou arrêter la progression de la maladie.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un ECR de phase III, multinational, multicentrique, à groupes parallèles, mené en double insu et contrôlé par placebo. Les patients inscrits à l'essai ORATORIO (N = 732) ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir des perfusions intraveineuses d'ocrelizumab ou de placebo tous les six mois (en deux perfusions à 14 jours d'intervalle). Les patients âgés de 18 à 55 ans atteints de SPPP étaient admissibles s'ils avaient un score EDSS compris entre 3,0 et 6,5 et un score fonctionnel pyramidal égal ou supérieur à 2,0 en raison des résultats relatifs aux membres inférieurs. Le diagnostic de SPPP a été posé conformément aux critères de McDonald révisés de 2005. Moins de 10 ans devaient s'être écoulés depuis l'apparition des symptômes de SP chez les patients dont le score EDSS était égal ou inférieur à 5,0 et moins de 15 ans chez ceux dont le score EDSS était supérieur à 5,0 au moment de la sélection.

Les principales limites de l'essai ORATORIO sont la sensibilité des résultats de la PIC à 12 semaines (critère d'évaluation principal) et à 24 semaines (critère d'évaluation secondaire), et de la marche chronométrée sur 7,5 mètres (T25FW pour Timed 25-Foot Walk) à différentes méthodes et hypothèses concernant l'imputation des données manquantes; l'augmentation imprévue de la taille de l'échantillon (c.-à-d. de 630 à 732 participants); le taux de retrait important et disproportionné de l'étude (c.-à-d. 33,6 % dans le groupe traité par le placebo et 20,7 % dans le groupe traité par l'ocrelizumab); le risque de levée de l'insu en raison du profil d'événements indésirables (EI) de l'ocrelizumab (particulièrement ceux liés à l'administration du médicament à l'étude); la nécessité d'imputer une grande quantité de données pour certains paramètres d'évaluation (p. ex., le questionnaire Short Form-36 [SF-36] et les changements des paramètres de l'IRM). La généralisabilité des résultats peut être limitée par l'exclusion des patients âgés de

plus de 55 ans et de ceux ayant un score EDSS supérieur à 6,5; par l'incertitude relative à la proportion de patients canadiens atteints de SPPP qui présenteraient des signes d'inflammation active dans le cerveau ou dans la moelle spinale; par les nombreux contacts avec des professionnels de la santé durant l'étude.

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 progression de l'incapacité confirmée (PIC) : le délai jusqu'à la PIC pendant 12 semaines est le critère d'évaluation principal de l'étude. Le délai jusqu'à la PIC pendant au moins 24 semaines est un critère d'évaluation secondaire. La progression de l'incapacité est définie par une augmentation minimale de 1,0 point du score EDSS si le score initial est égal ou inférieur à 5,5; ou par une augmentation 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 initial d'aggravation neurologique.
- Évaluation de la T25FW : le temps requis pour que le patient marche sur une distance de 7,5 mètres le plus rapidement possible, puis le temps requis pour parcourir la distance une seconde fois. Le score T25FW est la moyenne des temps de l'aller-retour. Une variation d'au moins 20 % du score T25FW est souvent citée comme étant la différence minimale importante sur le plan clinique pour les patients atteints de SP.
- Paramètres d'IRM : les paramètres d'efficacité qui ont été évalués au moyen de l'IRM sont la variation du volume cérébral dans la période allant de la semaine 24 à la semaine 120; la variation du volume des lésions en T2 dans la période allant de la semaine 24 à la semaine 120; le nombre total de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou d'expansion récente à la semaine 120; et le nombre total de nouvelles lésions captant le gadolinium en T1 à la semaine 120.
- Le questionnaire *Multiple Sclerosis Functional Composite* : il comporte trois échelles continues objectives et quantitatives évaluant le fonctionnement des jambes et l'ambulation (la T25FW), le fonctionnement des bras et des mains (test de dextérité manuelle avec 9 chevilles en bois [nine-hole peg test]) et la fonction cognitive (à l'aide du test PASAT [3-second Paced Auditory Serial Addition Test]).
- Questionnaire SF-36 : instrument générique d'évaluation de l'état de santé comportant 36 items répartis dans huit domaines : capacité fonctionnelle physique, douleurs, santé générale, vitalité, fonctionnement social, restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs et état psychologique. Plus la note est haute, meilleure est la qualité de vie liée à la santé. Pour chacun des huit 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 (SÉP) et le sommaire de l'état mental (SÉM).

Efficacité

Le traitement par l'ocrelizumab est associé à une réduction significative sur le plan statistique de 24 % du risque de PIC pendant au moins 12 semaines (rapport de risques instantanés : 0,76; IC à 95 %, 0,59 à 0,98). Les résultats chez la population en intention de traiter sont sensibles à la méthode d'imputation utilisée pour représenter les patients ayant vécu un épisode de progression initial, mais qui ont mis fin à leur participation à l'étude avant que l'épisode soit confirmé au moins 12 semaines plus tard. Lorsque ces patients sont considérés comme des cas de PIC, les résultats sont significatifs sur le plan statistique; mais lorsque ces épisodes ne sont pas imputés, les résultats ne sont plus significatifs sur le plan statistique (rapport de risques instantanés : 0,82; IC à 95 %, 0,63 à 1,07). L'ocrelizumab est supérieur sur le plan statistique au placebo en ce qui concerne la réduction de la PIC à 12 semaines seulement dans le sous-groupe de patients âgés de moins de 45 ans au début de l'étude (rapport de risques instantanés : 0,64; IC à 95 %, 0,45 à 0,92). Comparativement au placebo, des réductions de la PIC à 12 semaines ont été observées avec l'ocrelizumab dans d'autres sous-groupes d'intérêt. Dans les analyses de sous-groupes univariées, le résultat des analyses des interactions n'était pas significatif sur le plan statistique. L'analyse multivariée montre également des effets d'interaction non significatifs sur le plan statistique.

L'ocrelizumab est associé à une réduction significative sur le plan statistique de 25 % du risque de PIC pendant au moins 24 semaines comparativement au placebo (rapport de risques instantanés : 0,75; IC à 95 %, 0,59 à 0,98). Comme pour la PIC à

12 semaines, lorsqu'ils sont analysés sans imputation, les résultats ne sont plus significatifs sur le plan statistique (rapport de risques instantanés 0,82; IC à 95 % 0,62 à 1,10). Les taux d'épisodes de PIC à 12 semaines et à 24 semaines dans les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo divergent pour la première fois dans la fenêtre des semaines 12 à 18, puis ils restent relativement constants dans les deux groupes pendant environ deux ans avant de se séparer à nouveau vers la semaine 120.

Le traitement par l'ocrelizumab est associé à une réduction des éléments suivants comparativement au placebo : le volume des lésions en T2 ($p < 0,0001$), le taux de nouvelles lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou en expansion (rapport de taux ajusté : 0,081; IC à 95 %, 0,058 à 0,111); le taux de lésions captant le gadolinium en T1 (rapport de taux ajusté : 0,024; IC à 95 %, 0,011 à 0,051), et la perte de volume cérébral (différence relative : 17,475 %; IC à 95 %, 3,206 à 29,251).

Le temps de la T25FW a augmenté dans les deux groupes durant l'étude. Une différence significative sur le plan statistique entre les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo a été observée (réduction relative de 29,337 %; IC à 95 %, -1,618 à 51,456; $p = 0,0404$). À la semaine 120, la différence absolue de variation moyenne du temps de la T25FW entre les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo est de 3,03 secondes (augmentation de 11,76 secondes dans le groupe traité par le placebo et de 8,79 secondes dans le groupe traité par l'ocrelizumab).

La variation du score initial à la semaine 120 du SÉP du SF-36 est un critère d'évaluation secondaire prédéfini; il n'y a pas de différence significative sur le plan statistique entre les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] : 0,377; IC à 95 %, -1,048 à 1,802; $p = 0,6034$). Les patients traités par l'ocrelizumab ont montré une amélioration au SÉM du SF-36, alors qu'on a observé une réduction de la moyenne du SÉM du SF-36 chez les patients traités par le placebo (DMMC : 3,318; IC à 95 %, 1,414 à 5,221; $p = 0,0007$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Presque tous les patients ont subi au moins un EI durant la phase en double insu de l'essai ORATORIO (95,1 % dans le groupe ocrelizumab et 90,0 % dans le groupe placebo). Les infections et les infestations sont les catégories d'EI les plus souvent déclarées, et leur fréquence est similaire dans les groupes ocrelizumab (69,8 %) et placebo (67,8 %).

Des événements indésirables graves (EIG) se sont produits chez 22,2 % des patients traités par le placebo et chez 20,4 % des patients traités par l'ocrelizumab. Le taux global d'EIG est de 11,67 par 100 années-patients dans le groupe placebo et de 10,24 par 100 années-patients dans le groupe ocrelizumab. La proportion de patients ayant présenté une infection ou une infestation est similaire dans le groupe traité par l'ocrelizumab (6,2 %) et dans le groupe traité par le placebo (5,9 %). La proportion de patients ayant présenté un néoplasme est plus grande dans le groupe placebo (2,9 %) que dans le groupe ocrelizumab (1,6 %).

Des EI menant à l'abandon des traitements à l'étude sont survenus chez 4,1 % des patients traités par l'ocrelizumab et chez 3,3 % des patients traités par le placebo. Les cancers représentent la catégorie d'EI la plus fréquemment à l'origine de l'abandon du traitement dans le groupe traité par l'ocrelizumab (1,4 % comparativement à 0,4 % dans le groupe traité par le placebo). La proportion de patients s'étant retirés de l'étude en raison d'une infection est légèrement plus faible dans le groupe traité par l'ocrelizumab que dans le groupe traité par le placebo (0,8 % par rapport à 1,3 %). Comparativement aux patients traités par le placebo, une plus grande proportion de patients traités par l'ocrelizumab a présenté au moins un EI ayant mené à une modification ou à une interruption du traitement à l'étude (5,0 % par rapport à 9,7 %).

Comparativement aux patients recevant le placebo, davantage de patients traités par l'ocrelizumab ont déclaré des réactions à la perfusion (25,5 % par rapport à 39,9 %). Les symptômes associés aux EI de la perfusion les plus couramment déclarés dans le groupe traité par l'ocrelizumab sont le prurit, les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, la pyrexie, les céphalées et l'irritation de la gorge. Presque tous les EI liés à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée (respectivement 98,8 % et 98,3 % des événements déclarés dans les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo étaient de grade 1 ou 2). La proportion de patients s'étant retirés de l'étude en raison d'une réaction à la perfusion est de 0,4 % dans les groupes traités par le placebo ou l'ocrelizumab.

Une plus grande proportion de patients traités par l'ocrelizumab a déclaré des tumeurs malignes (11 patients [2,3 %]; 13 événements) comparativement aux patients traités par le placebo (deux patients [0,8 %]; deux événements). Le taux de tumeurs malignes est de 0,92 par 100 années-patients (IC à 95 %, 0,49 à 1,57) dans le groupe traité par l'ocrelizumab et de 0,30 par

100 années-patients (IC à 95 %, 0,04 à 1,10) dans le groupe traité par le placebo. Les tumeurs malignes les plus couramment déclarées sont le cancer du sein chez les femmes (quatre patientes traitées par l'ocrelizumab et aucune patiente traitée par le placebo) et le carcinome basocellulaire (trois patients traités par l'ocrelizumab et un patient traité par le placebo).

Cout et rapport cout/efficacité

L'ocrelizumab est offert en fioles de 300 mg à usage unique pour la perfusion au prix unitaire proposé par le fabricant de 8 150 \$. À la dose recommandée de 600 mg tous les six mois, le cout annuel de l'ocrelizumab est de 32 600 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse cout-utilité fondée sur un modèle de transition d'états de Markov comparant l'ocrelizumab au TSO chez des patients adultes atteints de SPPP. Le TSO comprend les visites en consultation externe, la réadaptation, les hospitalisations et les médicaments visant à gérer les symptômes, et il a été choisi comme seul comparateur puisqu'il n'y a pas de traitement pharmacologique autorisé pour la SPPP au Canada. Dans le modèle, les patients atteints de SPPP passent de l'état EDSS 0 à l'état EDSS 9 au fil du temps. Dans chaque cycle, les patients peuvent passer à l'état sans retour du décès, la probabilité de décès variant selon la gravité de la maladie. La modélisation tient pour acquis que les patients qui atteignent un score EDSS égal ou supérieur à 7 tout en suivant le traitement par l'ocrelizumab arrêtent le traitement. L'analyse a été menée sur un horizon temporel couvrant la vie entière (jusqu'à l'âge de 100 ans) au moyen d'un cycle annuel. L'analyse se fonde sur la perspective du système public de soins de santé du Canada. Dans l'analyse du cas de référence, le fabricant indique que l'ocrelizumab est plus coûteux et plus efficace que le TSO. Le gain d'AVAQ différentiel est de 0,72 et l'augmentation des couts de soins de santé est de 206 957 \$, menant à un cout différentiel par AVAQ gagnée de 285 741 \$. La probabilité que l'ocrelizumab soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ est de 0 %.

L'ACMTS a cerné certaines limites du modèle économique soumis :

- Les données relatives à la mortalité proviennent de sources qui ne sont pas propres aux patients atteints de SPPP et incluent probablement en grande partie des patients atteints de SPC. Des préoccupations ont également été soulevées quant à la manière dont les multiplicateurs de mortalité provenant de ces sources ont été obtenus et intégrés au modèle. La pertinence de ces données (reflétant probablement une population de patients atteints de SPC et une gravité de la maladie connexe) pour la population de patients canadiens atteints de SPPP est limitée.
- Les données sur l'évolution naturelle de la maladie proviennent d'un ensemble de données qui sous-entend que le score EDSS des patients non traités pourrait s'améliorer. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS ne croit pas que ce soit possible étant donné la nature de la maladie.
- Les valeurs d'utilité utilisées dans le modèle sont dépourvues de validité apparente, particulièrement pour les états correspondant aux scores EDSS 8 et 9 (valeurs de moins de zéro).
- Les autres paramètres d'incertitude sont l'utilisation des données sur les couts de la SPC et le fait de ne pas tenir compte du risque potentiellement accru de cancer.

La nouvelle analyse de l'ACMTS, qui prend en considération les limites relevées (multiplicateurs de mortalité, hypothèse d'amélioration du score EDSS, valeurs d'utilité), a mené à un rapport cout/utilité différentiel pour l'ocrelizumab de 588 143 \$ lorsqu'on le compare au TSO. La probabilité que l'ocrelizumab soit rentable à un seuil de disposition à payer allant jusqu'à 200 000 \$ par AVAQ gagnée est de 0 %. La nouvelle analyse de l'ACMTS donne à penser qu'une réduction de 82 % du prix proposé serait nécessaire pour parvenir à un cout différentiel par AVAQ de 50 000 \$.

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 21 mars 2018

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun