

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

### **CLADRIBINE (MAVENCLAD — EMD SERONO)**

Indication : la sclérose en plaques cyclique

#### **RECOMMANDATION :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser la cladribine en monothérapie dans le traitement de la sclérose en plaques (SP) cyclique chez l'adulte afin de réduire la fréquence des poussées cliniques et de freiner la progression de l'invalidité, sous réserve des conditions ci-dessous :

#### **Conditions :**

- À réserver aux patients qui n'ont pas répondu suffisamment ou qui sont intolérants à un traitement de la SP cyclique et qui ont connu une rechute dans les 12 derniers mois.
- Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la SP cyclique.
- Une baisse de prix.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Octobre 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.

## CLADRIBINE (MAVENCLAD — EMD SERONO)

Indication : la sclérose en plaques cyclique

### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la cladribine en monothérapie dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique (SPC) chez l'adulte pour réduire la fréquence des poussées cliniques et freiner la progression de l'invalidité, sous réserve des conditions ci-dessous :

### Conditions :

- À réserver aux patients qui n'ont pas répondu suffisamment ou qui sont intolérants à un traitement de la SPC et qui ont connu une rechute à tout le moins dans les 12 derniers mois.
- Le patient est sous les soins d'un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la SPC.
- Une baisse de prix.

### Motifs de la recommandation :

1. Dans un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu mené auprès de patients atteints de SPC qui ont connu une poussée à tout le moins dans les 12 mois précédant l'admission à l'étude et qui n'ont pas été traités auparavant par plus d'un médicament modificateur de l'évolution de la maladie (CLARITY, N = 1 326), la cladribine se révèle supérieure au placebo dans la réduction du taux de poussées annualisé (rapport de taux de 0,43; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,34 à 0,54,  $P < 0,001$ ). De plus, la cladribine est associée à une baisse du risque de progression confirmée de la maladie soutenue pendant trois mois comparativement au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,67; IC à 95 % de 0,48 à 0,93,  $P = 0,018$ ).
2. La cladribine vient s'ajouter à l'arsenal thérapeutique des médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie offerts aux patients atteints de SPC. Son profil d'innocuité est différent de celui d'autres médicaments modificateurs de l'évolution de la SPC.
3. Le fabricant propose son médicament au prix de 3 082,70 \$ le comprimé de 10 mg. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a revu l'analyse cout/utilité du fabricant et constate que, selon toute probabilité, la cladribine ne sera pas rentable dans le traitement de la SPC, que ce soit dans l'ensemble de la population de patients ou dans les sous-groupes étudiés.
4. Pour cause d'insuffisance des données probantes, l'on ne peut déterminer si la cladribine procure un bénéfice clinique notable comparativement aux autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie indiqués dans le traitement de la SPC. L'essai clinique CLARITY compare la cladribine au placebo, pas à un traitement de référence. De plus, les limites que comporte la comparaison de traitements indirecte transmise par le fabricant et examinée par le PCEM font en sorte que l'on ne peut tirer de conclusion définitive au sujet de l'efficacité comparative de la cladribine et de ses avantages du point de vue de l'innocuité par rapport aux autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie offerts dans le traitement de la SPC.

### Considérations sur la mise en œuvre :

D'après les propres analyses du PCEM, le prix de la cladribine devrait baisser pour que le cout de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) soit de 50 000 \$ comparativement au fingolimod. Le pourcentage de la réduction de prix pourra varier selon le prix des autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie indiqués dans le traitement de la SPC.

### Points de discussion :

- Selon l'indication autorisée par Santé Canada, la cladribine est recommandée en général chez les patients atteints de SPC qui n'ont pas répondu suffisamment ou qui sont intolérants à au moins un traitement indiqué dans la SPC; toutefois, la plupart des patients recrutés dans l'essai CLARITY n'avaient jamais été traités encore. Santé Canada s'est dit préoccupé par la grande proportion de patients traités par la cladribine qui ont subi des événements indésirables notables, dont la lymphopénie, le zona

et des néoplasies, comparativement aux patients ayant pris un placebo. Il s'ensuit que le Ministère dans son évaluation des risques et des avantages de la cladribine en conclut que celle-ci ne devrait pas être utilisée dans le traitement de première intention de la SPC.

- La SPC est une maladie grave, invalidante et chronique. Quant aux besoins à combler dans le traitement de la SPC et malgré que sept autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie, sans compter l'interféron, sont offerts dans le traitement de la SPC, dont trois autres médicaments oraux, un besoin à combler demeure pour ce qui est de médicaments au mode d'administration et au mécanisme d'action différents. Qui plus est, nombre des médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie utilisés dans le traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure sont associés à des effets indésirables potentiellement graves; la cladribine pourrait constituer une option thérapeutique supplémentaire au profil d'innocuité différent.
- L'essai clinique CLARITY a évalué la qualité de vie liée à la santé à l'aide d'un instrument adapté à la maladie et d'un instrument générique afin de déterminer les avantages du médicament sous cet angle. Seules les différences entre les groupes, cladribine et placebo, observées à l'instrument générique sont statistiquement significatives; elles sont favorables à la cladribine. La validité de l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé à l'aide de l'instrument adapté à la maladie est limitée par la proportion relativement faible de patients dont les données sont évaluables en fonction de ce critère. Par conséquent, les effets de la cladribine sur la qualité de vie liée à la santé sont incertains.

## Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la cladribine en monothérapie dans le traitement de la SPC chez l'adulte afin de réduire la fréquence des poussées cliniques et de freiner la progression de l'invalidité. Le médicament est en général recommandé chez les patients atteints de SPC qui n'ont pas répondu suffisamment ou qui sont intolérants à un traitement de la SPC. C'est un immunosuppresseur offert en comprimés à administrer par la voie orale; la dose recommandée par Santé Canada est de 3,5 mg/kg étalée sur période de deux ans.

## 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'un ECR sur la cladribine, une comparaison de traitements indirecte et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les observations de cliniciens experts dans le traitement de la SPC et d'un groupe de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients atteints de SPC 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. Voici le résumé des principales observations de ce groupe :

- Seulement la moitié des personnes interrogées sont d'avis que leur traitement actuel est efficace, qu'il parvient à maîtriser la maladie. Les patients mentionnent plusieurs effets secondaires caractéristiques des divers médicaments prescrits dans le traitement de la SP, dont des réactions au point d'injection, les bouffées vasomotrices, l'alopecie, l'éruption cutanée ou l'urticaire, la douleur articulaire ou musculosquelettique, les symptômes gastro-intestinaux et les symptômes d'allure grippale.
- Les médicaments offerts à l'heure actuelle dans le traitement de la SP s'administrent selon diverses voies (orale, injectable, perfusion intraveineuse), et la voie d'administration est une considération importante pour les patients.
- Aucun des patients interrogés n'a été traité par la cladribine. Les patients insistent sur l'importance d'un choix étendu de traitements de la maladie, un aspect particulièrement important pour les patients qui ne répondent pas bien à leur traitement actuel.

### Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR à double insu qui compare la cladribine à deux schémas posologiques au placebo chez des patients atteints de SPC.

L'essai clinique CLARITY a réparti ses 1 326 participants selon un rapport de 1:1:1 dans les groupes de la cladribine à raison de 3,5 mg/kg, de la cladribine à raison de 5,25 mg/kg et du placebo pour une période de traitement de deux ans. Seule la dose

recommandée par Santé Canada, soit 3,5 mg/kg, revêt de l'intérêt ici. La proportion de patients qui se sont retirés de l'étude dans les groupes de la cladribine à la dose de 3,5 mg/kg et du placebo est respectivement de 8 % et de 13 %.

Aucun essai clinique comparant la cladribine à un traitement de référence ne remplit les critères d'inclusion établis pour les besoins de la présente revue systématique. Mentionnons parmi les autres limites le fait que d'importants critères d'évaluation de l'efficacité, notamment la qualité de vie liée à la santé et la progression de l'invalidité, n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons statistiques multiples et la quantité considérable de données manquantes pour tous les paramètres de la qualité de vie liée à la santé.

## 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 : les poussées, la progression de l'invalidité et des paramètres d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le Comité a abordé la question de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mais il ne peut en arriver à une conclusion à ce propos en raison de la grande quantité de données manquantes. Les commentaires des patients illustrent que la QVLS est un aspect important pour eux. Le principal critère d'évaluation de l'essai clinique CLARITY est le taux de poussées annualisé.

- Le *taux de poussées annualisé* est calculé comme suit : le nombre total de poussées divisé par le nombre total de jours dans l'étude multiplié par 365,25. La poussée s'entend d'une hausse de deux degrés de la note à un système ou paramètre fonctionnel ou plus, ou d'un degré de la note à deux systèmes ou paramètres fonctionnels ou plus à l'échelle de Kurtzke, sans compter les changements de la fonction intestinale/vésicale ou de la cognition, en l'absence de fièvre et se manifestant pendant 24 heures au minimum, précédée d'un état neurologique stable ou meilleur pendant au moins 30 jours. La rechute est consignée et confirmée par un examen neurologique. Le patient doit informer l'équipe de l'essai dans les 24 heures d'une rechute présumée; puis, des membres de l'équipe, mais pas le médecin évaluateur, examinent les symptômes du patient et déterminent si l'examen neurologique est indiqué.
- La *progression de l'invalidité* désigne l'augmentation minimale de 1 point du score à l'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS), ou de 1,5 point si le score initial est de 0, soutenue pendant trois mois à tout le moins; c'est un critère d'évaluation secondaire dans l'essai clinique CLARITY, qui ne fait pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Un médecin, qui ne connaît pas les résultats des évaluations antérieures du patient, procède à l'évaluation de la progression selon l'échelle EDSS, échelle ordinale de 10 points utilisée pour évaluer l'invalidité due à la sclérose en plaques. Elle porte sur huit domaines : pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensoriel, intestinal et vésical, visuel, cérébral dans l'ensemble et lucidité. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) est de 1,0 lorsque le score va de 0 à 5,5, et de 0,5 lorsque le score va de 5,5 à 8,5.
- Les *paramètres d'IRM* sont évalués dans le cadre du plan d'analyse statistique hiérarchique prévu, ils font donc l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Il s'agit des lésions captant le gadolinium en T1, des lésions actives en T2 ainsi que des lésions uniques combinées regroupant les nouvelles lésions captant le gadolinium en T1 et les nouvelles lésions en T2 non rehaussées ou en expansion, en évitant le double comptage. L'autre paramètre évalué à l'IRM est l'atrophie cérébrale mesurée par la variation en pourcentage du volume cérébral, qui fait l'objet d'une analyse ultérieure.
- La QVLS mesurée à l'aide de trois échelles. Le questionnaire Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54), reposant sur le compte rendu du patient, est un instrument d'évaluation de la qualité de vie adapté à la maladie qui s'inspire du questionnaire SF-36 auquel s'ajoutent 18 items propres à la maladie pour mesurer l'anxiété que suscite l'état de santé (quatre items), le fonctionnement sexuel (quatre items), la satisfaction à l'égard de la vie sexuelle (un item), la qualité de vie en général (deux items), la fonction cognitive (quatre items), la vitalité (un item), la douleur (un item) et le fonctionnement social (un item). Le questionnaire est offert en trois langues, ce qui limite le nombre de patients pouvant participer à l'évaluation. Le questionnaire EuroQoL-5-Dimensions (EQ-5D) est un instrument générique d'évaluation de la qualité de vie qui peut être utilisé dans une vaste gamme de maladies et de traitements. Les deux premières parties forment un système descriptif qui permet de classer les répondants (âgés de 12 ans ou plus) en 243 états de santé distincts. Ce système couvre cinq dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou malaise, anxiété ou dépression. Pour chaque dimension, il y a trois choix de réponse (1, 2 ou 3) correspondant à « pas de problèmes », « certains problèmes » et « problèmes graves ». Le répondant détermine la réponse qui correspond le mieux à son état de santé dans la dimension en question. Une fonction de notation peut être utilisée pour attribuer une valeur (score indiciel EQ-5D) aux états de santé rapportés par le patient selon la pondération des préférences établie dans la population. La seconde partie est constituée d'une échelle visuelle analogique (ÉVA) de 20 cm allant de 0 à 100 points, où 0 correspond à au pire état de santé imaginable et 100 au meilleur état de santé imaginable. Le répondant note son état de santé en traçant une ligne du point d'ancrage jusqu'au point de l'échelle qui représente le mieux son état de

santé ce jour-là. Le questionnaire Short-Form (36) Health Survey (SF-36) a également été utilisé, mais comme il n'y a pas eu de collecte de données au début de l'étude, le PCEM ne fait pas mention de ce critère d'évaluation.

- *L'absence de signes d'activité de la maladie* est évaluée dans le cadre d'une analyse rétrospective qui porte sur trois paramètres évalués dans l'analyse prévue de l'essai CLARITY : les patients sans poussées durant l'étude, les patients chez qui il n'y a pas de changement (aggravation) soutenu au score EDSS pendant trois mois et les patients qui n'ont pas de nouvelles lésions à l'IRM (lésions rehaussées par le gadolinium en T1 ou lésions actives en T2).

## Efficacité

- La cladribine se révèle supérieure au placebo sous l'angle du principal critère d'évaluation, comme en témoigne la réduction du taux de poussées annualisé dans le groupe de la cladribine comparativement au groupe du placebo (rapport de taux de 0,43; IC à 95 % de 0,34 à 0,54;  $P < 0,001$ ). Le taux de poussées annualisé est de 0,14 (IC à 95 % de 0,12 à 0,17) dans le groupe de la cladribine et de 0,33 (IC à 95 % de 0,29 à 0,38) dans le groupe du placebo; 80 % des patients traités par la cladribine et 61 % des patients prenant un placebo n'ont pas de poussées pendant l'étude.
- À la semaine 96, le risque de progression de l'invalidité soutenue durant trois mois, mesurée selon l'EDSS, est moindre avec la cladribine qu'avec le placebo (RRI de 0,67; IC à 95 % de 0,48 à 0,93;  $P = 0,018$ ). La proportion de patients chez qui l'invalidité ne progresse pas est de 86 % dans le groupe de la cladribine et de 79 % dans le groupe du placebo. Comme il n'y a pas eu d'ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons statistiques, la prudence s'impose dans l'interprétation de ces résultats.
- La QVLS est évaluée à l'aide des questionnaires MSQoL-54, EQ-5D et SF-36. Le MSQoL-54 et le SF-36 ont été ajoutés tardivement par suite de modifications du protocole, de sorte qu'il y a des données pour le MSQoL-54 collectées au début et à la fin de l'étude, et aucune donnée au début de l'étude pour le SF-36, pour seulement 10 % de la population environ. Les données sur l'ÉVA EQ-5D et les scores indiciels sont manquants pour 20 % environ de la population randomisée, et il y a une amélioration statistiquement significative à l'ÉVA EQ-5D et des scores indiciels avec la cladribine comparativement au placebo. Cependant, aucune des valeurs  $P$  n'a été ajustée pour tenir compte des multiples comparaisons statistiques; la prudence s'impose donc dans l'interprétation de ces résultats.
- Les paramètres d'IRM, comme les lésions en T1 ou en T2, sont d'importants critères d'évaluation secondaires dans l'essai clinique CLARITY et, de ce fait, font l'objet d'un ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons statistiques. À la semaine 96, il y a une réduction du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 par patient par examen avec la cladribine comparativement au placebo (différence entre les traitements de  $-0,78$ ; IC à 95 % de  $-0,92$  à  $-0,65$ ;  $P < 0,001$ ) ainsi que du nombre de lésions actives en T2 par patient par examen (différence entre les traitements de  $-1,05$ ; IC à 95 % de  $-1,22$  à  $-0,87$ ;  $P < 0,001$ ).
- La proportion de patients chez qui il n'y a pas de signes d'activité de la maladie est plus grande dans le groupe de la cladribine (47 %) que dans le groupe du placebo (17 %), et la différence est présentée comme étant statistiquement significative (rapport de cotes de 4,25; IC à 95 % de 3,03 à 5,96;  $P < 0,0001$ ). Cependant, il s'agit là d'une analyse ultérieure et il manque des données pour 10 % du groupe de la cladribine et 17 % du groupe du placebo.

## Effets néfastes (innocuité)

- Dans l'essai clinique CLARITY, la proportion de patients subissant un événement indésirable grave est du même ordre dans le groupe de la cladribine (8 %) et le groupe du placebo (6 %). La pneumonie (1 % des patients de chaque groupe), le fibromyome (1 % des patients du groupe de la cladribine, aucun dans le groupe du placebo) et la lymphopénie (1 % des patients du groupe de la cladribine, aucun dans le groupe du placebo) sont les événements indésirables graves les plus fréquents. Deux décès surviennent dans le groupe de la cladribine (infarctus du myocarde aigu et cancer du pancréas) et dans le groupe du placebo (suicide et accident vasculaire cérébral).
- La proportion de patients subissant un événement indésirable est de 81 % dans le groupe de la cladribine et de 73 % dans le groupe du placebo. La céphalée (24 % des patients traités par la cladribine et 17 % des patients prenant un placebo) et la lymphopénie (22 % des patients traités par la cladribine et 2 % des patients prenant un placebo) sont les événements indésirables les plus fréquents. La différence numérique entre la cladribine et le placebo quant à la proportion de patients en lymphopénie s'explique par le mécanisme d'action de la cladribine.
- La proportion de patients qui se retirent de l'étude en raison d'un effet indésirable est la même dans les deux groupes (1 %). Aucune tendance ne se dessine quant aux événements indésirables ayant motivé l'abandon de traitement.
- Les effets néfastes notables sont les infections, les anomalies hématologiques et les tumeurs malignes. Le zona survient chez 2 % des patients traités par la cladribine (8 patients), mais chez aucun des patients ayant pris un placebo. Il n'y a pas de

différence notable entre les groupes quant au risque d'autres infections. Comme il est mentionné ci-dessus, la lymphopénie est plus fréquente dans le groupe de la cladribine que dans le groupe du placebo. Les tumeurs bénignes, malignes ou indéterminées (y compris les kystes et les polypes) sont le lot de 4 % des patients traités par la cladribine et de 2 % des patients prenant un placebo. Le lien entre la cladribine et l'apparition de tumeurs malignes n'a pas été complètement élucidé. Aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été rapporté chez des patients atteints de SPC traités par la cladribine orale.

- La cladribine a ceci de particulier que sa dose est répartie sur une période de traitement de deux ans. L'essai clinique CLARITY s'étend sur 96 semaines, soit un cycle de deux ans de traitement par la cladribine; l'innocuité du médicament au-delà de cette phase comparative à double insu est incertaine. CLARITY EXT est la phase de prolongation de l'essai CLARITY, au cours de laquelle les patients poursuivent le traitement par la cladribine ou passent du placebo à la cladribine. Toutefois, cette étude de prolongation comporte des limites méthodologiques qui font que l'on ne peut tirer de conclusion quant à l'innocuité à long terme de la cladribine.

## Métaanalyses en réseau

Le PCEM a évalué d'un œil critique une comparaison de traitements indirecte fondée sur des métaanalyses en réseau, transmise par le fabricant. Les métaanalyses en réseau indiquent que la cladribine est associée à un taux de poussées annualisé plus bas dans la population globale étudiée que celui rattaché à plusieurs autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie, dont l'interféron bêta 1a et bêta 1b, le tériflunomide, l'acétate de glatiramère et l'interféron bêta 1a pégylé. La cladribine ne s'y révèle supérieure au placebo que dans la réduction en 24 mois de la progression de la maladie confirmée, soutenue pendant trois et six mois. Toutefois, en raison du manque de transparence dans la présentation de la méthodologie et des résultats, ainsi que de la mesure dans laquelle les diverses sources d'hétérogénéité sont prises en compte, il est impossible de tirer de conclusion définitive quant à l'efficacité comparative de la cladribine. Les analyses par sous-groupes en fonction de la haute activité de la maladie et des antécédents de traitement sont difficiles à interpréter, car les réseaux sont peu nombreux et les populations des études retenues sont difficiles à caractériser. L'analyse de l'innocuité dans les comparaisons indirectes se limite aux paramètres agrégatifs (c.-à-d., événements indésirables dans l'ensemble), et les résultats donnent à penser qu'il n'y a pas de différences entre les médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie dont il est question dans les 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.

## Cout et rapport cout/efficacité

La cladribine est offerte en comprimés de 10 mg au prix de 3 082,70 \$ le comprimé. La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg sur une période de deux ans, administrée en un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an. Le cout annuel moyen du traitement est de 43 158 \$ pour le patient de 70 kg.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité reposant sur un modèle de Markov de transition entre des états de santé et comparant la cladribine à d'autres médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie. L'analyse est effectuée pour deux populations de patients distinctes : un groupe d'adultes canadiens atteints de SPC qui ont reçu déjà un traitement par un médicament modificateur de la maladie et un groupe d'adultes canadiens atteints de SPC qui ont connu une poussée ou plus dans l'année écoulée en dépit d'un traitement modificateur de l'évolution de la maladie et qui ont au moins une lésion rehaussée par le gadolinium en T1 ou neuf lésions en T3, ou qui ont connu deux poussées ou plus dans l'année écoulée qu'ils soient en traitement ou pas. Les comparateurs sont les médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie dont il est question dans une métaanalyse en réseau soumise par le fabricant. Dans le premier groupe de patients, le seul comparateur est le fingolimod, alors que dans le second, les comparateurs sont le fingolimod, le natalizumab et l'alemtuzumab. Le modèle comprend les états de santé correspondant aux scores EDSS allant de 0 à 9. Pour ce qui est de l'alemtuzumab et de la cladribine, le traitement sera d'une durée maximale de deux ans, quoiqu'un nouveau traitement soit autorisé. Le traitement cesse lorsque le score EDSS du patient est de 7. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de 25 ans et se déroule en cycles d'un an. Elle adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada. Le fabricant rapporte que chez les patients traités auparavant, la cladribine domine le fingolimod (elle est associée à des couts moindres et à un plus grand nombre d'AVAQ), alors que chez les patients du second groupe où la maladie est hautement active, la cladribine domine l'alemtuzumab, le fingolimod et le natalizumab.

Le PCEM a relevé certaines limites importantes du modèle économique du fabricant qui ont un effet direct sur les résultats de l'analyse.

- Le modèle du fabricant autorise une amélioration de l'état EDSS au cours d'un cycle; dans certains états, la probabilité d'amélioration est supérieure à 10 %. Bien que cet aspect de l'histoire naturelle de la SPC ne fasse pas l'unanimité, le clinicien expert estime que l'hypothèse au sujet de l'amélioration de l'état des patients n'est pas justifiée. Le PCEM a adopté la matrice de transition fondée sur l'étude de London en Ontario, où il n'y a pas d'amélioration de l'état EDSS.
- Les résultats de l'analyse de référence du fabricant tiennent à l'acceptation des résultats des métaanalyses en réseau inédites sur la population de patients traités auparavant et la population de patients à la maladie hautement active. Les examinateurs cliniques du PCEM ont relevé un certain nombre de limites relatives à l'utilisation d'une analyse par sous-groupes ultérieure et à la quantité limitée de données semblables pour d'autres comparateurs. Le PCEM a choisi de postuler que dans ces sous-groupes l'efficacité est la même en ce qui a trait au taux de poussées annualisé et à la progression de l'invalidité confirmée.
- De plus, le fabricant postule que l'effet du traitement s'estompe après un an pour tous les médicaments à l'exception de la cladribine, plus précisément une diminution de 75 %. En l'absence de données cliniques comparatives appuyant cette hypothèse, le PCEM a choisi de postuler que l'atténuation de l'effet est la même pour tous les médicaments.
- Enfin, le fabricant postule que la cladribine et l'alemtuzumab ne seront pas utilisés plus longtemps que deux ans et qu'au-delà de cette période, les patients seront toujours soumis aux probabilités de transition établies en fonction de l'efficacité du traitement. Le PCEM a opté pour l'approche selon laquelle tous les patients cesseront le traitement après deux ans et seront dès lors soumis aux probabilités de transition reliées au traitement symptomatique optimal.

Dans son analyse, le PCEM tient compte des préoccupations susmentionnées, utilise la base de données London pour la matrice de transition selon le traitement symptomatique optimal, postule que l'atténuation de l'effet du traitement et l'arrêt de traitement sont les mêmes dans tous les cas et que les médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie ont la même efficacité dans les sous-groupes de patients. En outre, le PCEM a effectué cette analyse pour l'entière population de patients atteints de SPC au vu des préoccupations soulevées par les analyses par sous-groupes.

En ce qui a trait à tous les patients atteints de SPC, la cladribine fait l'objet de la dominance généralisée du fingolimod et de l'alemtuzumab; quelle que soit la disposition du décideur quant à la somme à verser pour une AVAQ, la cladribine ne sera pas rentable. Si le décideur est prêt à payer 50 000 \$ pour une AVAQ, le prix de la cladribine devrait diminuer de 15 % par comparaison avec le fingolimod. Chez les patients traités déjà, la cladribine est dominée (elle est plus coûteuse et produit moins d'AVAQ) par le fingolimod. Chez les patients à la maladie évolutive, la cladribine est dominée par le fingolimod. Dans ces deux groupes de patients, le prix de la cladribine devrait diminuer de 33 % si le seuil de la disposition à payer était de 50 000 \$ l'AVAQ, par comparaison avec le fingolimod.

Le PCEM n'a pu considérer des prix négociés pour aucun des médicaments modificateurs de la maladie offerts sur le marché.

## Réunion du 15 mai 2018

### Membres du CCEM :

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

### Absences :

Aucune

### Conflits d'intérêts :

Aucun

## Réunion du 17 octobre 2018

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Absences :

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts :

Aucun