



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### ALEMTUZUMAB

(Lemtrada — Genzyme Canada)

Indication : sclérose en plaques cyclique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'alemtuzumab sur la liste des médicaments couverts dans la prise en charge de la sclérose en plaques cyclique (SEPC), la maladie active étant définie par des aspects cliniques et des constats d'imagerie, lorsque la réponse à l'interféron bêta ou à d'autres traitements modificateurs de la maladie est insuffisante, sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

#### Critères cliniques :

- Deux poussées (premier épisode ou rechute) dans les deux années précédentes, dont une la dernière année.
- Une rechute pendant le traitement de six mois au minimum par l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère au cours des dix dernières années.
- Score de 5 ou moins à l'échelle d'invalidité EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale).

#### Conditions :

- Baisse de prix.
- Remboursement limité à deux ans de traitement (huit doses, deux cures).
- Médicament prescrit par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif avec traitement de référence et randomisé (ECR), multicentrique et en groupes parallèles (CARE-MS II; N = 840), dont les participants atteints de sclérose en plaques (SEP) ont déjà subi un traitement modificateur de la maladie, démontre que l'alemtuzumab produit une réduction statistiquement significative du taux de rechute annualisé (TRA) et du risque d'aggravation soutenue de l'invalidité (ASI) en deux ans de traitement comparativement à l'interféron bêta 1a (Rebif).

## Programme commun d'évaluation des médicaments

2. L'analyse de référence du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) indique que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de l'alemtuzumab comparativement à Rebif s'élève à environ 31 000 \$ dans le traitement de la SEPC active en cas d'échec ou d'intolérance à l'interféron bêta 1a ou à l'acétate de glatiramère. Toutefois, le PCEM constate, dans ses propres analyses, une variabilité considérable dans le cadre de l'évaluation pharmacoéconomique, allant de la domination de l'alemtuzumab sur Rebif à un cout de 91 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour l'alemtuzumab par comparaison avec Rebif. Le PCEM en conclut qu'une baisse de prix augmenterait la probabilité que l'alemtuzumab soit une solution de rechange rentable à Rebif.
3. Pour être admissibles à l'étude CARE-MS II, les patients devaient avoir un score EDSS dans la fourchette de 0 à 5 au moment de la sélection.

### Contexte :

L'alemtuzumab est un anticorps recombinant dirigé contre l'antigène CD52 qui agirait par un mécanisme de déplétion des lymphocytes T et B autoréactifs et le rétablissement subséquent du système immunitaire. L'alemtuzumab est indiqué en monothérapie dans la prise en charge de la SEPC en cas de réponse insuffisante à l'interféron bêta ou à d'autres traitements modificateurs de la maladie. Il est offert en flacons à usage unique contenant 12 mg dans 1,2 ml (10 mg/ml) de solution concentrée destinée à la perfusion.

La posologie recommandée est de 12 mg par jour en perfusion intraveineuse durant quatre heures; le patient est soumis à deux cures allant comme suit :

- première cure : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg);
- seconde cure : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg), qui a lieu 12 mois après la première.

### Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR sur l'alemtuzumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La maladie se manifeste par des symptômes pénibles qui ont un effet dévastateur sur la qualité de vie : fatigue, douleur, déambulation difficile, troubles de mémoire et d'attention, troubles de la vessie, engourdissement ou picotement, intolérance à la chaleur et sensation de choc électrique.
- La maladie a d'énormes répercussions sur l'activité physique, la qualité de vie, la santé mentale et la vie professionnelle des patients, et sur les proches et les aidants.
- Les traitements offerts actuellement réduisent la fréquence et la gravité des rechutes et peuvent ralentir la progression de l'incapacité; cependant, leur utilisation est limitée par le cout élevé, les effets indésirables, les injections ou les perfusions fréquentes et l'efficacité qui s'estompe avec le temps pour beaucoup de patients.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM porte sur un essai clinique de deux ans, randomisé, comparatif avec traitement de référence : CARE-MS II (N = 840). Les participants sont en phase active de la SEPC (conformément aux critères de 2005 de McDonald) et ont connu une rechute lorsqu'ils ont été traités par l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère durant six mois au minimum. Ils sont répartis au hasard dans les groupes que voici : alemtuzumab à la dose de 24 mg et alemtuzumab à la dose de 12 mg en 2 cures (5 jours consécutifs au mois 0 et 3 jours consécutifs au mois 12) et interféron bêta 1a à raison de 44 µg trois fois par semaine. La répartition de participants dans le groupe de l'alemtuzumab à la dose de 24 mg a cessé à la suite d'une modification du protocole, et le PCEM ne tient pas compte des résultats dans ce groupe. L'étude prévoit l'administration de méthylprednisolone à tous les participants à raison de 1 g/jour pendant 3 jours consécutifs aux mois 0 et 12 en prophylaxie des réactions liées à la perfusion. À la suite d'une autre modification du protocole, les patients randomisés dans les groupes de l'alemtuzumab ont également reçu de l'acyclovir à la dose de 200 mg deux fois par jour durant une période commençant le premier jour du traitement et se terminant 28 jours après le dernier jour de traitement, en prophylaxie de la réactivation du virus de l'herpès simplex.

### **Paramètres d'intérêt**

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La rechute — apparition ou aggravation de symptômes neurologiques attribuables à la SEP, se manifestant pendant 48 heures au minimum, en l'absence de fièvre, après 30 jours ou plus de stabilité clinique, l'examen neurologique révélant des signes objectifs d'évolution de la maladie.
- L'aggravation soutenue de l'invalidité (ASI) — augmentation de  $\geq 1$  point du score EDSS initial, ou de  $\geq 1,5$  point si le score initial était de 0, se maintenant pendant trois à six mois. L'échelle EDSS est une échelle ordinale (0 à 10) qui évalue huit systèmes fonctionnels : pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensoriel, intestinal et vésical, visuel, cérébral dans l'ensemble et lucidité.
- L'évaluation MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) — évaluation de l'ambulation, de la dextérité du membre supérieur et de la cognition par le test du temps de marche sur 7,5 mètres, du test de 9 trous et du test Paced auditory serial addition (PASAT).
- La qualité de vie liée à la santé — à l'aide des questionnaires Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS), Short Form (36) Health Survey (SF-36) et EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) — surveillance de l'évolution des lésions (nombre et volume).
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Le taux de rechute annualisé (TRA) et le délai d'aggravation soutenue de l'invalidité (ASI) pendant six mois sont les principaux critères d'évaluation dans l'étude CARE-MS II.

### **Efficacité**

- Le TRA ajusté est statistiquement moindre dans le groupe de l'alemtuzumab que dans le groupe de l'interféron bêta 1a; rapport de taux de 0,51 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,39 à 0,65).
- La proportion de patients présentant une ASI perdurant six mois dans la période de deux ans est statistiquement moindre dans le groupe de l'alemtuzumab que dans le groupe de l'interféron bêta 1a (rapport de risque de 0,58 [IC à 95 % de 0,38 à 0,87]).
- La variation du score EDSS en deux ans est de -0,17 (IC à 95 % de -0,29 à -0,05) dans le groupe de l'alemtuzumab et de 0,24 (IC à 95 % de 0,07 à 0,41) dans le groupe de l'interféron bêta 1a; différence moyenne de -0,41 (IC à 95 % de -0,61 à -0,22).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'alemtuzumab et l'interféron bêta 1a sur le plan de la variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2.
- La variation du score MSFC est de 0,08 (IC à 95 % de 0,04 à 0,12) dans le groupe de l'alemtuzumab et de -0,04 (IC à 95 % de -0,10 à 0,02) dans le groupe de l'interféron bêta 1a.
- La variation du score global obtenu au questionnaire FAMS est de 6,20 (IC à 95 % de 3,69 à 8,71) dans le groupe de l'alemtuzumab et de 0,85 (IC à 95 % de -2,69 à 4,40) dans le groupe de l'interféron bêta 1a.
- La variation du score obtenu au volet de l'état mental du questionnaire SF-36 est de 2,07 (IC à 95 % de 1,03 à 3,11) dans le groupe de l'alemtuzumab et de 1,33 (IC à 95 % de -0,13 à 2,80) dans le groupe de l'interféron bêta 1a. La variation du score obtenu au volet de l'état physique du questionnaire SF-36 est de 2,51 (IC à 95 % de 1,66 à 3,36) dans le groupe de l'alemtuzumab et de 0,61 (IC à 95 % de -0,58 à 1,80) dans le groupe de l'interféron bêta 1a.
- La variation de l'indice d'utilité EQ-5D est de 0,031 (IC à 95 % de 0,006 à 0,055) dans le groupe de l'alemtuzumab et de 0,018 (IC à 95 % de -0,016 à 0,053) dans le groupe de l'interféron bêta 1a. La variation du score à l'échelle visuelle analogue EQ-5D est de 4,292 (IC à 95 % de 2,507 à 6,076) dans le groupe de l'alemtuzumab et de -0,98 (IC à 95 % de -3,51 à 1,55) dans le groupe de l'interféron bêta 1a.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Les incidents indésirables courants avec l'alemtuzumab sont la céphalée (52,9 %), l'éruption cutanée (44,4 %), la rhinopharyngite (29,4 %), les nausées (24,1 %) et la fièvre (21,8 %). La majorité des patients (90,3 %) du groupe de l'alemtuzumab à la dose de 12 mg ont manifesté une réaction à la perfusion.
- Les patients ayant subi un incident indésirable grave sont dans une proportion de 19,5 % dans le groupe de l'alemtuzumab et de 21,8 % dans le groupe de l'interféron bêta 1a.
- Les abandons pour cause d'effet indésirable représentent 3,2 % du groupe de l'alemtuzumab et 8,9 % du groupe de l'interféron bêta 1a. Les réactions liées à la perfusion sont à l'origine de la plupart des abandons dans le groupe de l'alemtuzumab.
- Quatre patients du groupe de l'alemtuzumab ont présenté un purpura thrombopénique immun. Les incidents thyroïdiens indésirables touchent plus de personnes du groupe de l'alemtuzumab que de personnes du groupe de l'interféron bêta 1a (15,9 % contre 5,0 %). Enfin, les patients atteints d'une infection sont en proportion de 76,8 % dans le groupe de l'alemtuzumab à la dose de 12 mg et de 66,3 % dans le groupe de l'interféron bêta 1a.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'alemtuzumab à l'interféron bêta 1a (Avonex et Rebif), à l'acétate de glatiramère, au fumarate de diméthyle, au fingolimod et au natalizumab dans le traitement de la SEPC en cas de réponse insuffisante à l'interféron bêta ou à d'autres traitements modificateurs de la maladie. L'analyse repose sur une modélisation Markov s'inscrivant dans l'horizon temporel de 25 ans et la perspective d'un payeur public. La mort est prise en considération de façon distincte des autres états de santé. Le modèle incorpore un taux de risque de rechute et d'évolution de la maladie, un cout et un coefficient d'utilité particuliers à chaque état de santé. Les données sur l'évolution naturelle de la SEP sont tirées principalement du registre de London (Ontario). Les données sur l'efficacité relative des comparateurs sur les plans de l'évolution de la maladie, du taux de rechute annualisé et des abandons de traitement proviennent d'une comparaison mixte de traitements. Les coefficients d'utilité rattachés aux états de santé sont issus d'un sondage britannique auprès de patients, qui a été publié, alors que les coefficients de désutilité sont tirés de la littérature publiée. Les couts de chaque état de santé sont calculés en fonction de sources de données canadiennes. Le fabricant rapporte que l'alemtuzumab domine (moins couteux et plus efficace) tous les comparateurs.

Le PCEM a cerné des aspects de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- L'incertitude à propos de l'emploi de l'alemtuzumab plus longtemps que deux ans.
- L'inclusion inappropriée de patients au score EDSS de 0.
- L'ajustement inapproprié des taux de mortalité de base pris en compte.
- La surestimation de la proportion de patients hospitalisés pour cause de rechute.

Dans son scénario de référence, le PCEM tient compte de ces principales limites et en arrive au RCUD de 31 000 \$ l'AVAQ pour l'alemtuzumab comparé à Rebif. Le PCEM a relevé plusieurs autres paramètres d'incertitude (couts de l'administration et de la surveillance, coefficients d'utilité et de désutilité, diminution de l'effet du traitement, caractère inapproprié de la correction en milieu de cycle pour l'alemtuzumab et proportion de patients traités par l'alemtuzumab pendant plus longtemps que deux ans), qu'il a examinés en fonction de son scénario de référence. Il obtient des RCUD variant de la domination de l'alemtuzumab sur Rebif à 91 000 \$ l'AVAQ comparativement à Rebif, ce qui donne à penser que la modélisation est teintée d'une grande variabilité. Le PCEM note que le RCUD de l'alemtuzumab comparativement à Rebif augmente considérablement plus le score EDSS au moment du début du traitement est haut, particulièrement lorsque ce score est de 5 (RCUD d'environ 90 000 \$ l'AVAQ) ou de 6 (RCUD de près de 522 000 \$ l'AVAQ).

Au prix indiqué de [REDACTED] \$ le flacon de 12 mg et à la posologie recommandée, le traitement par l'alemtuzumab revient au cout annuel de [REDACTED] \$ la première année et de [REDACTED] \$ la seconde; ce traitement est plus cher que tous les autres comparateurs (cout annuel variant de 16 241 \$ à 41 062 \$) la première année et que tous les autres à l'exception du natalizumab (41 062 \$) la seconde.

### **Autres sujets de discussion :**

Le Comité note ce qui suit :

- En décembre 2013, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a refusé d'autoriser l'emploi de l'alemtuzumab dans la prise en charge de la SEPC au motif que le fabricant n'avait pas présenté de preuves issues d'études comparatives rigoureuses démontrant que les avantages l'emportaient sur le risque d'effets indésirables graves. En novembre 2014, l'organisme a autorisé l'usage de l'alemtuzumab dans le traitement de la SEPC après avoir examiné la nouvelle demande du fabricant renfermant des données supplémentaires à long terme.
- L'alemtuzumab est couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ); il est remboursé à hauteur de 9 970 \$ le flacon de 12 mg. Ce prix correspond à [REDACTED] de moins que le prix, tenu confidentiel, indiqué par le fabricant dans sa demande d'examen adressée au PCEM.
- Les patients estiment que le schéma posologique de l'alemtuzumab constitue un avantage. Toutefois, reste à savoir combien d'entre eux adhèreraient au suivi et à la surveillance recommandés, question préoccupante au vu du risque de purpura thrombopénique immun et d'anomalies thyroïdiennes, qui seraient détectés par les analyses courantes au monitoring, pourvu que le patient s'y prête, pour ainsi éviter morbidité et mortalité.
- Nous disposons maintenant de données sur le long terme; cependant, les lacunes méthodologiques et les fréquentes modifications de protocole des études faisant état de ces données ne font rien pour dissiper l'incertitude quant aux effets néfastes potentiels de l'alemtuzumab.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'innocuité et l'efficacité à long terme qui devront être évaluées.
- La comparaison avec d'autres traitements modificateurs de la maladie, inexistante sauf en ce qui concerne Rebif.
- La comparaison directe entre l'alemtuzumab et d'autres traitements modificateurs de la maladie recommandés en cas de réponse insuffisance à l'interféron ou à l'acétate de glatiramère. Le fabricant a présenté une comparaison mixte de traitements, mais il est impossible d'en tirer une solide conclusion en raison de problèmes méthodologiques et du petit échantillon des études examinées.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion des 20 et 21 mai 2015

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.