

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

NOUVELLE PRÉSENTATION DE NATALIZUMAB (Tysabri^{MC} – Biogen Idec Canada Inc.)

Description :

Le natalizumab est un anticorps monoclonal recombinant qui se lie à la sous-unité alpha 4 de l'intégrine humaine. Il est d'usage autorisé en monothérapie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques (SEP) pour réduire la fréquence des poussées d'exacerbation clinique, pour ralentir la progression de l'invalidité physique et pour diminuer le nombre et le volume des lésions cérébrales actives repérées par imagerie à résonance magnétique (IRM). Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) avait recommandé que le natalizumab ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments couverts (voir la Recommandation finale du CCCEM par suite du réexamen au sujet de Tysabri émise le 26 avril 2007).

Les motifs de cette nouvelle présentation sont le nouveau prix et la nouvelle évaluation pharmacoéconomique.

Présentation :

Le natalizumab se présente sous forme de solution pour perfusion intraveineuse en flacons de 300 mg. La posologie recommandée est de 300 mg aux quatre semaines.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le natalizumab soit inscrit sur la liste des médicaments couverts, en monothérapie chez les patients ayant été diagnostiqués avec la SEP selon les critères cliniques actuels et les données probantes d'IRM. Les patients doivent également répondre à l'ensemble des critères suivants :

1. une réponse insuffisante à des cures complètes et adéquates avec au moins deux médicaments modificateurs de l'évolution de la maladie ou une contre-indication ou une intolérance à ces traitements ;
2. une augmentation importante de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM précédente ou au moins une lésion qui prend le contraste au gadolinium ;
3. au moins deux rechutes invalidantes dans l'année précédente.

Motifs de la recommandation :

1. Le Comité a examiné une analyse d'un sous-groupe de patients atteints de la forme rémittente-récurrente de la SEP ayant eu au moins deux rechutes invalidantes dans l'année. Ces patients avaient également une augmentation sensible de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM précédente ou au moins une lésion prenant le contraste au gadolinium en IRM cérébrale. Le traitement par le natalizumab a permis des taux de rechute plus faibles par rapport au placebo aux

deux ans. Le Comité a reconnu les limites de cette analyse de sous-groupe. Les données probantes sur l'efficacité du médicament chez les patients déjà traités sont insuffisantes car la plupart des patients dans l'essai n'avait pas subi un échec avec d'autres traitements. Le Comité est conscient des effets néfastes associés au natalizumab (par ex. la leucoencéphalopathie multifocale progressive). Néanmoins, il reconnaît également le besoin d'autres solutions de traitement pour les patients atteints de la forme rémittente-récurrente de la SEP chez qui d'autres médicaments ont échoué et qui accumulent des incapacités physiques importantes.

2. L'analyse coût-utilité soumise par le fabricant pour ce sous-groupe de patients indique que le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée du natalizumab est de 68 600 \$ par rapport à l'abstention thérapeutique.

Synthèse des constatations du Comité :

Le motif de cette nouvelle présentation est la nouvelle évaluation pharmacoéconomique et une réduction de prix de 15 % par rapport au prix de la présentation initiale. Le prix réduit de 2 387 \$ par flacon engendre un coût annuel pour le natalizumab de 28 564 \$, par rapport au coût annuel de la présentation initiale de 33 710 \$. D'autres traitements de la SEP sont l'interféron bêta, qui coûte entre 18 000 \$ et 22 000 \$ par an, et le glatiramer, qui coûte 16 000 \$ par an.

Le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée du natalizumab est de 68 600 \$ par rapport à l'abstention thérapeutique et de 39 400 \$ par rapport à l'interféron bêta pour le sous-groupe de patients de l'essai AFFIRM. Ces prévisions sont sensiblement inférieures à celles du coût supplémentaire de QALY gagnée indiquées pour la population générale de l'étude dans la présentation initiale du fabricant (189 000 \$ par QALY et 185 000 \$ par QALY pour l'abstention thérapeutique et l'interféron bêta respectivement). L'analyse pharmacoéconomique était fondée sur une comparaison indirecte du natalizumab et de l'interféron bêta et le Comité a constaté les limites des méthodes retenues.

Il n'y a eu aucun nouveau ECR depuis la présentation initiale sur natalizumab. Pour cette nouvelle présentation, le fabricant a soumis les résultats d'une analyse de sous-groupe post-hoc de patients atteints de la forme rémittente-récurrente de la SEP ayant eu au moins deux rechutes invalidantes dans l'année ainsi qu'au moins une lésion qui prend le contraste au gadolinium sur IRM ou une augmentation importante de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM précédente. Nonobstant les limites des analyses de sous-groupe post-hoc, le natalizumab a produit des taux de rechute plus faibles que le placebo après deux ans. Le fabricant a également fourni les données d'innocuité post-commercialisation provenant des études TOUCH et TYGRIS. Des réactions d'hypersensibilité et l'hépatotoxicité graves ont été rapportées.

Le Comité a analysé des éléments de la stratégie de gestion des risques du fabricant pour la sélection des patients et l'identification précoce de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une infection opportuniste du système nerveux central et les signes précoces et spécifiques de cette maladie sont peu nombreux. La LEMP peut provoquer des troubles neurologiques sévères et souvent la mortalité. Quatre nouveaux cas de la LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de la SEP recevant le natalizumab en monothérapie depuis la présentation initiale du fabricant pour le natalizumab. Il y a eu sept cas de la LEMP chez des patients atteints de la SEP en tout, dont cinq chez des patients prenant le natalizumab en monothérapie. Le natalizumab est utilisé dans la prise en charge à long terme de la SEP et il se peut que le risque de LEP soit lié à la durée d'exposition. Vu la gravité de ce trouble et l'incertitude quant à son incidence réelle, ce risque est une préoccupation importante du Comité.

Pour la présentation initiale, le Comité a examiné les résultats d'une étude méthodique d'ECR à double insu sur le natalizumab en monothérapie auprès d'adultes atteints de la SEP rémittente-récurrente. En

Programme commun d'évaluation des médicaments

vertu des critères de sélection, l'étude méthodique couvre un ECR, comptant 942 personnes souffrant de SEP qui n'ont pas été soumises à un autre traitement médicamenteux de la SEP, et qui n'ont pas été traitées plus de six mois par l'interféron bêta ou le glatiramer auparavant. Comparativement au placebo, le natalizumab produit une réduction statistiquement significative du taux moyen de rechute sur un an (0,27 contre 0,78) et sur deux ans (0,23 contre 0,73), ainsi que de la probabilité cumulative de progression soutenue de l'incapacité sur deux ans (respectivement 17 % et 29 % pour le natalizumab et le placebo). La progression soutenue de l'incapacité est définie comme étant une hausse d'au moins 1,0 à l'échelle étendue d'évaluation de l'incapacité du score de référence de 1,0 ou une hausse de $\geq 1,5$ du score de référence de 0, qui se maintient pendant 12 semaines. Par rapport au placebo, le natalizumab amène un changement statistiquement significatif, quoique numériquement petit, du score global de l'état physique (différence moyenne de 2,01 sur 100 points) et du score global de l'état mental (différence moyenne de 2,53 sur 100 points) à l'échelle SF-36 d'évaluation de la qualité de vie. Le natalizumab exerce également un effet statistiquement significatif de diminution de nouvelles lésions ou de lésions grandissantes détectées à l'IRM.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance-médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 15 octobre 2008; Réexamen du CCCEM – le 18 février 2009

page 3 sur 3

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 février 2009

© ACMTS, 2009