

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

OFATUMUMAB (KESIMPTA — Novartis Pharma Canada)

Indication : le traitement de la sclérose en plaques cyclique

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'ofatumumab dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique dont le diagnostic a été établi chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement**Critères d'instauration**

1. Au moment de l'instauration du traitement par l'ofatumumab, le patient répond à toutes les caractéristiques suivantes :
 - 1.1. un score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale* ou échelle de notation de l'invalidité) inférieur à 6,0;
 - 1.2. des signes de sclérose en plaques cyclique évolutive, définie par au moins une des caractéristiques suivantes :
 - 1.2.1. une poussée au cours de l'année précédente;
 - 1.2.2. deux poussées au cours des deux années précédentes;
 - 1.2.3. des lésions rehaussées par le gadolinium à l'imagerie par résonance magnétique au cours de l'année précédente.
2. L'ofatumumab ne devrait pas être administré en combinaison avec d'autres médicaments modificateurs de la maladie utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques.

Critères de renouvellement

1. L'ofatumumab ne peut être renouvelé que chez les patients ne présentant pas de signes d'évolution de la maladie depuis l'évaluation précédente. La définition de l'évolution de la maladie est semblable à celle utilisée pour les autres médicaments modificateurs de la maladie actuellement remboursés dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique.
2. La réponse au traitement par l'ofatumumab, conformément au critère de renouvellement 1, est évaluée tous les 12 mois.
3. Le patient n'a pas eu plus d'une poussée au cours de l'année précédente.

Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la sclérose en plaques.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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

Version : 1.0

Date de publication : mars 2021

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 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 ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement 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 lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

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.

OFATUMUMAB (KESIMPTA — Novartis Pharma Canada)

Indication : le traitement de sclérose en plaques cyclique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'ofatumumab dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique (SPC) dont le diagnostic a été établi chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Au moment de l'instauration du traitement par l'ofatumumab, le patient répond à toutes les caractéristiques suivantes :
 - 1.1. un score à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale* ou échelle de notation de l'invalidité) inférieur à 6,0;
 - 1.2. des signes de SPC évolutive, définie par au moins une des caractéristiques suivantes :
 - 1.2.1. une poussée au cours de l'année précédente;
 - 1.2.2. deux poussées au cours des deux années précédentes;
 - 1.2.3. des lésions rehaussées par le gadolinium à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) au cours de l'année précédente.
2. L'ofatumumab ne devrait pas être administré en combinaison avec d'autres médicaments modificateurs de la maladie (MMM) utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques (SP).

Critères de renouvellement

1. L'ofatumumab ne peut être renouvelé que chez les patients ne présentant pas de signes d'évolution de la maladie depuis l'évaluation précédente. La définition de l'évolution de la maladie est semblable à celle utilisée pour les autres MMM actuellement remboursés dans le traitement de la SPC.
2. La réponse au traitement par l'ofatumumab, conformément au critère de renouvellement 1, est évaluée tous les 12 mois.
3. Le patient n'a pas eu plus d'une poussée au cours de l'année précédente.

Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la SP.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Deux essais cliniques randomisés (ECR) à double insu, avec comparateur actif (ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II) montrent que l'ofatumumab est supérieur au tériflunomide quant à la réduction du taux annualisé de poussées (TAP) de SP, les rapports de TAP étant de 0,50 (IC à 95 % de 0,37 à 0,65; $P < 0,001$) dans l'essai ASCLEPIOS I et de 0,42 (IC à 95 % de 0,31 à 0,56; $P < 0,001$) dans l'essai ASCLEPIOS II. De plus, les patients du groupe recevant l'ofatumumab présentent moins de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 par examen d'IRM, et moins de lésions en T2 nouvelles ou en expansion par année, par rapport aux valeurs de départ, que les patients du groupe recevant le tériflunomide, et ce, dans les deux essais. Le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium par examen d'IRM révèle une réduction des taux de 97,5 % (rapport des taux = 0,03; IC à 95 % de 0,01 à 0,05) dans l'essai ASCLEPIOS I, et de 93,8 % (rapport des taux = 0,06; IC à 95 % de 0,04 à 0,10) dans l'essai ASCLEPIOS II, pour l'ofatumumab comparativement au tériflunomide ($P < 0,001$ dans les deux essais). La différence entre l'ofatumumab et le tériflunomide quant au taux annuel moyen de lésions en T2 nouvelles ou en expansion est de 0,18 lésion (IC à 95 % de 0,15 à 0,22; $P < 0,001$) dans l'essai ASCLEPIOS I et de 0,15 lésion (IC à 95 % de 0,13 à 0,19; $P < 0,001$) dans l'essai ASCLEPIOS II, à l'avantage de l'ofatumumab dans les deux cas.
2. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) fournie par le promoteur laisse voir que l'ofatumumab est probablement aussi efficace pour réduire le TAP que d'autres anticorps monoclonaux modificateurs de la maladie (l'alemtuzumab, le natalizumab et l'ocrelizumab) et que la cladribine; il est aussi probablement supérieur aux MMM classiques (l'interféron bêta [IFNB], le tériflunomide, l'acétate de glatiramère, le fumarate de diméthyle et le fingolimod), ainsi qu'au placebo. Pour ce qui est de la

progression de l'incapacité confirmée (PIC) après six mois (PIC-6), l'ofatumumab est probablement aussi efficace que l'ocrelizumab, l'alemtuzumab, le natalizumab, l'IFNB, le fumarate de diméthyle, la cladribine et le fingolimod, et il est probablement supérieur au tériflunomide et au placebo.

- La nouvelle analyse de l'ACMTS de l'analyse cout/utilité soumise par le promoteur révèle qu'au prix indiqué, l'ofatumumab ne serait pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, étant donné que d'autres traitements apportent un bénéfice supérieur à moindre cout pour le système de santé. En traitement de première intention, l'ofatumumab ne serait pas non plus jugé rentable au seuil de 50 000 \$ par rapport à l'interféron seul, au fumarate de diméthyle, à l'acétate de glatiramère, au tériflunomide, à l'ocrelizumab et au traitement symptomatique optimal (TSO).

Points de discussion

- Aucune donnée probante ne vient appuyer un bénéfice potentiel de l'ofatumumab utilisé en combinaison avec d'autres MMM dans le traitement de la SPC. L'administration concomitante de ce type de traitement n'était pas autorisée chez les patients participant aux essais ASCLEPIOS.
- Les patients des essais ASCLEPIOS I et II devaient présenter une maladie évolutive confirmée pour y participer et les patients atteints de SP depuis plus de 10 ans avec un score EDSS de deux ou moins étaient exclus; les résultats pourraient donc ne pas être généralisables à cette population de patients.
- Si un changement du score à l'échelle EDSS est une mesure reconnue de la progression de l'incapacité chez les patients atteints de SPC, il n'y a pas de consensus quant au moment où cesser le traitement par des MMM en se fondant sur ce score.
- Compte tenu des prix courants négociés, il n'y a pas de données concluantes qui justifient un prix de l'ofatumumab supérieur à celui d'autres anticorps monoclonaux modificateurs de la maladie. Par conséquent, pour qu'il soit rentable en traitement de deuxième intention, l'ofatumumab ne devrait pas coûter plus cher que le MMM le moins cher dont l'efficacité est semblable. En traitement de première intention, une réduction du prix serait nécessaire pour que l'ofatumumab soit rentable par rapport au TSO et à l'acétate de glatiramère, en raison de l'incertitude importante qui persiste quant à savoir si l'ofatumumab procure une amélioration de la santé suffisante pour justifier son cout au seuil de 50 000 \$ par AVAQ gagnée.

Contexte

L'ofatumumab a une indication autorisée par Santé Canada dans le traitement la SPC évolutive chez l'adulte, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie. L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humanisé offert sous forme de solution pour injection, à la posologie recommandée par Santé Canada de 20 mg, administrée par injection sous-cutanée comme suit :

- doses hebdomadaires, les semaines 0, 1 et 2;
- ensuite, doses mensuelles à partir de la semaine 4.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique des ECR portant sur l'ofatumumab, une CTI fournie par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également tenu compte des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la SPC et des observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de SP.

Résumé des observations de patients

L'ACMTS a reçu un exposé d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de la sclérose en plaques. L'information sur le point de vue des patients provient d'un sondage en ligne. Voici le résumé des principales observations du groupe :

- La nature et la gravité des symptômes influent fortement sur la qualité de vie des personnes atteintes de SP. Les poussées, les symptômes, les effets secondaires des médicaments et la progression de l'incapacité entraînent des problèmes liés au travail. La SP occasionne aussi des difficultés en ce qui a trait aux études, à l'activité physique, aux responsabilités familiales, aux

engagements, aux relations interpersonnelles, à la vie sociale et aux loisirs. Les symptômes qui nuisent à la qualité de vie des patients sont notamment la fatigue, la déambulation difficile, la déficience visuelle, les troubles cognitifs, la dépression, les troubles vésicaux, la douleur, les problèmes d'équilibre, le dysfonctionnement sexuel, la spasticité, les tremblements, la faiblesse ainsi que les difficultés d'élocution et de déglutition.

- La SP a aussi d'importantes répercussions sur la vie des aidants, étant donné qu'ils jouent un rôle crucial dans les soins aux personnes atteintes et dans la prise en charge globale de la maladie.
- De plus en plus de MMM sont offerts selon divers schémas posologiques et modalités d'administration, et leur suivi thérapeutique est moindre, tous des facteurs faisant partie des priorités rapportées par les patients dans le choix d'un traitement modificateur de la maladie. Les patients jugent très important d'avoir le choix de la modalité d'administration, du schéma posologique, du profil d'effets secondaires et du degré de suivi thérapeutique associés aux médicaments, en fonction de leur mode de vie et de leurs préférences personnelles. Ils cherchent un traitement qui diminuerait leur nombre de poussées nécessitant l'hospitalisation, réduirait l'absentéisme au travail et leur permettrait de demeurer actifs au sein de leurs réseaux sociaux.

Essais cliniques

La revue systématique englobe deux essais cliniques de devis identique, ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II. Ce sont des ECR multicentriques en parallèle, à double insu et à double placebo, avec comparateur actif, au schéma adaptatif (de durée adaptable). Les participants à ces essais étaient atteints d'une forme récurrente de SP.

Les patients recrutés pour les deux essais avaient reçu un diagnostic de SP récurrente (95 % de SPC et 5 % de SP progressive secondaire), leur atteinte était légère ou modérée (score moyen à l'échelle EDSS de 2,9 à 3,0), leur état neurologique était stable durant le mois précédent la répartition aléatoire et leur dossier comporte des résultats indiquant des poussées ou des résultats d'imagerie (depuis un à deux ans) caractéristiques d'une activité de la maladie. Un total de 927 et 955 patients ont pris part aux essais ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II; ils ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement, soit par l'ofatumumab ou le tériflunomide. Le premier groupe a reçu l'ofatumumab en injection sous-cutanée (20 mg), administré les 1^{er}, 7^e et 14^e jours de l'étude, ainsi qu'à 1 mois, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude. Les patients du second groupe ont reçu le tériflunomide oral (14 mg), administré une fois par jour. Au début de l'essai, de 58,9 % à 61,8 % des patients des deux essais avaient déjà reçu un MMM pour traiter la SP. Dans l'essai ASCLEPIOS I, 10,3 % des patients du groupe de l'ofatumumab et 17,5 % de ceux du groupe du tériflunomide ont abandonné l'étude. Dans l'essai ASCLEPIOS II, 17,3 % des patients du groupe de l'ofatumumab et 17,7 % des patients du groupe du tériflunomide ont abandonné l'étude.

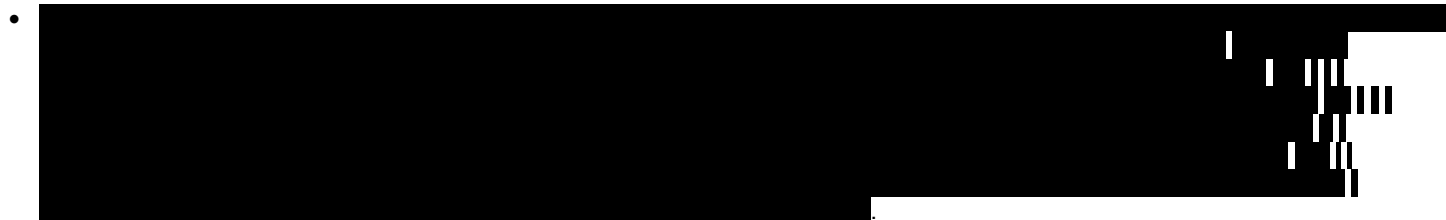
En général, bien que les essais ASCLEPIOS ont été bien menés, ils comportent certaines limites. Les principales limites pouvant avoir une incidence sur la validité interne des deux essais sont les écarts dans les fréquences des événements indésirables (EI) et les taux d'abandon, le manque de données sur les critères de qualité de vie liée à la santé (QVLS) et sur le questionnaire WPAI:SP (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Multiple Sclerosis*, un questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités en cas de SP) et la prise simultanée de corticostéroïdes à action générale, très répandue. Ces limites pourraient avoir aggravé l'incertitude entourant les essais et les divergences entre les résultats des deux essais. De plus, la durée des essais est probablement trop courte pour qu'ils procurent des résultats significatifs quant au changement dans la mobilité, la fonction cognitive et l'incapacité, et quant à l'innocuité à long terme du traitement de la SP, qui est administré toute la vie durant.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- Les poussées : le TAP est le nombre de poussées confirmées de SP en une année. Une poussée confirmée est la manifestation d'une nouvelle anomalie neurologique ou l'aggravation d'une anomalie préexistante qui était stable ou s'améliorait, se produisant au moins 30 jours après le début du précédent événement clinique de démyélinisation, persistant au moins 24 heures, se produisant en l'absence de fièvre ou d'infection, s'accompagnant d'une variation pertinente sur le plan clinique du score à l'échelle EDSS, soit l'augmentation du score d'au moins 0,5 point ou l'augmentation d'un point pour deux des systèmes fonctionnels, ou encore de deux points pour un seul système fonctionnel (à l'exception des changements des systèmes intestinal et vésical ou cérébral), par rapport au score précédent. La confirmation des poussées de SP et l'évaluation de la gravité sont déterminées en fonction du score à l'échelle EDSS (fourni par un évaluateur indépendant). Aucune différence minimale importante pour le TAP n'a été établie.

- Les résultats d'IRM (nombre de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 par examen d'IRM, nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion par année) : les lésions rehaussées par le gadolinium servent à détecter une activité inflammatoire, alors qu'il faut interpréter la présence de lésions en T2 en comparant leur nombre selon les observations dans les IRM précédentes. La documentation fait état d'une sensibilité des critères de l'IRM pour prévoir la réponse au traitement de 24 % à 71 % et d'une spécificité de 71 % à 97 %. Aucune différence minimale importante n'a été établie pour ces critères.



- Les critères associés à l'incapacité (aggravation maintenue de l'incapacité, confirmée après 3 et 6 mois, et amélioration de l'incapacité, confirmée après six mois) : les critères associés à l'aggravation de l'incapacité correspondent à une augmentation du score à l'échelle EDSS durant au moins trois ou six mois par rapport au score au début de l'étude. Ces critères associés à l'aggravation de l'incapacité varient en fonction du score total à l'échelle EDSS au début de l'étude. Pour que des données correspondent à une aggravation de l'incapacité, un score à l'échelle EDSS de 0, de 1 à 5 ou d'au moins 5,5 au début de l'étude doit augmenter d'au moins 1,5, 1,0 ou 0,5, respectivement.

Le critère d'évaluation principal des deux essais ASCLEPIOS est le TAP, soit le nombre de poussées confirmées de SP en une année. Dans les deux essais, les critères d'évaluation secondaires sont les suivants : le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 par examen d'IRM, et le nombre de lésions en T2 nouvelles ou en expansion par année par rapport au début de l'étude.

Efficacité

L'analyse principale vise à évaluer la supériorité de l'ofatumumab à 20 mg par rapport au tériflunomide à 14 mg pour ce qui est du TAP; la supériorité a été démontrée dans les deux essais. Dans l'essai ASCLEPIOS I, les TAP ajustés chez les patients du groupe de l'ofatumumab et ceux du groupe de du tériflunomide sont de 0,11 (IC à 95 % de 0,09 à 0,14) et de 0,22 (IC à 95 % de 0,18 à 0,26). Ces données correspondent à une réduction relative du taux de 50,5 %, le rapport de TAP étant de 0,50 (IC à 95 % de 0,37 à 0,65; $P < 0,001$), et elles sont favorables à l'ofatumumab. De même, dans l'essai ASCLEPIOS II, les TAP ajustés chez les patients des groupes de l'ofatumumab et ceux du groupe du tériflunomide sont de 0,10 (IC à 95 % de 0,08 à 0,13) et de 0,25 (IC à 95 % de 0,21 à 0,30). Ces données correspondent à une réduction relative du taux de 58,5 %, le rapport de TAP étant de 0,42 (IC à 95 % de 0,31 à 0,56; $P < 0,001$), et elles sont favorables à l'ofatumumab.

L'ofatumumab s'est révélé supérieur au tériflunomide pour ce qui est des mesures associées aux lésions en T1 et en T2. Dans les deux essais, les patients des groupes recevant l'ofatumumab présentent moins de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 par examen d'IRM et moins de lésions en T2 nouvelles ou en expansion par année, par rapport aux données du début de l'étude, que les patients des groupes recevant le tériflunomide. Dans l'essai ASCLEPIOS I, la moyenne ajustée du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 par examen d'IRM est de 0,01 (IC à 95 % de 0,01 à 0,02) dans le groupe de l'ofatumumab et de 0,45 (IC à 95 % de 0,36 à 0,58) dans le groupe du tériflunomide. Les résultats de l'essai ASCLEPIOS II sont semblables, soit une moyenne de 0,03 lésion (IC à 95 % de 0,02 à 0,05) observée dans le groupe de l'ofatumumab et de 0,51 lésion (IC à 95 % de 0,40 à 0,66) dans le groupe du tériflunomide. La différence entre les groupes de traitement correspond à une réduction relative des taux de 97,5 % (rapport de taux = 0,03; IC à 95 % de 0,01 à 0,05) et de 93,8 % (rapport de taux = 0,06; IC à 95 % de 0,04 à 0,10) dans les essais ASCLEPIOS I et II, respectivement, ce qui est favorable à l'ofatumumab dans les deux essais ($P < 0,001$). La différence entre les groupes de traitement par l'ofatumumab et par le tériflunomide pour ce qui est du taux moyen de lésions en T2 nouvelles ou en expansion par année est de 0,18 lésion (IC à 95 % de 0,15 à 0,22; $P < 0,001$) dans l'essai ASCLEPIOS I et de 0,15 lésion (IC à 95 % de 0,13 à 0,19; $P < 0,001$) dans l'essai ASCLEPIOS II. Les données d'analyse des deux essais sont ici encore favorables à l'ofatumumab.





L'aggravation de l'incapacité confirmée après trois et six mois et l'amélioration de l'incapacité confirmée après six mois ont été analysées au moyen de données groupées portant sur tous les patients des essais ASCLEPIOS I et II. La comparaison entre les traitements par l'ofatumumab et par le tériflunomide (analyse combinée) de l'aggravation de l'incapacité confirmée après trois mois correspond à une réduction du risque de 34,4 %, pour un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,66 (IC à 95 % de 0,50 à 0,86; P = 0,002), favorable à l'ofatumumab. Ces résultats sont comparables à ceux des études individuelles. De même, l'aggravation de l'incapacité confirmée après six mois correspond à une réduction du risque de 32,5 %, pour un RRI de 0,68 (IC à 95 % de 0,50 à 0,92; P = 0,012), favorable à l'ofatumumab dans l'analyse combinée. Toutefois, dans les études individuelles, une différence statistiquement significative apparaît dans l'essai ASCLEPIOS I (RRI = 0,61; IC à 95 % de 0,40 à 0,93), mais pas dans l'essai ASCLEPIOS II (RRI = 0,76; IC à 95 % de 0,49 à 1,17), en raison peut-être de l'ampleur plus faible de l'effet (réduction de 24 %) et du manque de précision découlant d'une proportion élevée d'abandon prématuré (17 %) dans cet essai. L'analyse combinée ne révèle aucune différence entre les groupes quant à l'amélioration de l'incapacité confirmée après six mois (RRI = 1,35; IC à 95 % de 0,95 à 1,92; P = 0,094), ce qui est comparable aux résultats des essais individuels.

Les analyses par sous-groupes menées pour deux études pivots pertinentes à l'examen de l'ACMTS portent sur l'âge (40 ans ou moins, ou plus de 40 ans), le nombre de poussées au cours des deux années précédentes (moins de 2 ou au moins 2), les antécédents de traitement (traitement antérieur ou absence de traitement antérieur), le sous-type de SP récurrente (SP cyclique ou SP progressive secondaire) et la gravité de la maladie (EDSS supérieur à 3,5 ou d'au plus 3,5). En général, l'effet sur le TAP est comparable dans tous les sous-groupes, et ce, dans les deux essais. Les résultats sur l'aggravation de l'incapacité confirmée après trois et six mois, dans les sous-groupes, révèlent un effet thérapeutique possiblement plus manifeste chez les jeunes patients (de 40 ans ou moins) ou chez les patients sans lésions rehaussées par le gadolinium en T1 au début de l'étude. Les effets thérapeutiques sur l'aggravation de l'incapacité confirmée se ressemblent, quels que soient la gravité de la maladie, le nombre de poussées au cours des deux années précédentes (moins de 2 ou au moins 2), ou encore les antécédents de traitement.

Effets néfastes (innocuité)

Aucun décès n'a été signalé pendant la période de traitement des essais ASCLEPIOS I et II. La majorité des patients a fait état d'au moins un EI apparu au traitement (82,2 % et 82,3 % dans l'essai ASCLEPIOS I, et 85,0 % et 86,1 % dans l'essai ASCLEPIOS II, dans les groupes de traitement par l'ofatumumab ou par le tériflunomide, respectivement). Les EI les plus fréquemment signalés sont les réactions au point d'injection, les rhinopharyngites, les céphalées et les infections des voies respiratoires supérieures. Dans les deux essais, on a observé des réactions au point d'injection et une diminution du nombre d'immunoglobulines M chez une plus grande proportion des patients traités par l'ofatumumab que des patients traités par le tériflunomide. L'alopécie et la diarrhée ont été rapportées plus souvent par les patients recevant le tériflunomide que par ceux recevant l'ofatumumab. De plus, dans l'essai ASCLEPIOS II, des réactions au point d'injection ont été rapportées en plus grande proportion chez les patients recevant l'ofatumumab que chez ceux recevant le tériflunomide; il en va de même, dans l'essai ASCLEPIOS I, pour les infections des voies respiratoires supérieures.

Dans les deux essais, des EI graves (EIG) ont été signalés chez 7,6 % à 10,3 % des patients des groupes de traitement, mais la fréquence de chacun des EIG était faible. Le pourcentage des patients qui ont cessé le traitement en raison d'EI est faible, de 5,2 % à 5,8 % des patients dans chacun des deux essais pivots. Les EI qui entraînent le plus souvent l'abandon du traitement sont la diminution du nombre d'immunoglobulines M, qui s'est produite chez 2,2 % et 1,9 % des patients des groupes recevant l'ofatumumab, et chez 0,6 % et 0,6 % des patients des groupes recevant le tériflunomide, dans les essais ASCLEPIOS I et II, respectivement.

Des effets néfastes notables déterminés dans le protocole d'examen de l'ACMTS, des réactions au point d'injection sont rapportées chez 13,9 % à 24,7 % des patients, et une diminution du taux d'immunoglobulines sériques (en particulier les immunoglobulines M) est rapportée chez 1,7 % à 6,2 % des patients dans les essais ASCLEPIOS I et II. Ces deux EI sont plus fréquents chez les patients des groupes de l'ofatumumab que chez ceux des groupes du tériflunomide. Les autres effets néfastes notables dans les deux essais sont les tumeurs malignes, la neutropénie, une diminution du nombre d'immunoglobulines G et la lymphopénie. Chacun de ces EI est rapporté chez 2,4 % ou moins des patients d'un des groupes de traitement; il n'y a pas de disparité importante entre les groupes.

Comparaison de traitements indirecte

Une CTI a été fournie par le promoteur. Il s'agit d'une métaanalyse en réseau (MR) comparant l'ofatumumab et d'autres MMM dans le traitement des formes de SP récurrentes chez l'adulte (≥ 18 ans). Les critères d'évaluation suivants sont étudiés : le TAP, la PIC après trois mois (PIC-3) et la PIC-6. Les auteurs ont choisi une MR en fonction des techniques de synthèse des données probantes décrites dans le *Technical Support Document 2* de la DSU (unité d'aide à la décision) du National Institute for Health and Care excellence (NICE).

D'après les comparaisons indirectes, l'ofatumumab administré par voie sous-cutanée est vraisemblablement aussi efficace que les autres anticorps monoclonaux modificateurs de la maladie (c.-à-d. l'alemtuzumab, le natalizumab, la cladribine et l'ocrelizumab) quant au TAP et il semble associé à une amélioration comparativement à l'IFNB, au tériflunomide, au glatiramère, au fumarate de diméthyle et au fingolimod. En ce qui concerne la PIC-3, il appert que l'ofatumumab est aussi efficace que l'ocrelizumab, l'alemtuzumab, le natalizumab, l'IFNB, le fumarate de diméthyle et la cladribine, en plus d'être supérieur au tériflunomide, à l'IFNB, à l'acétate de glatiramère, au fingolimod et au placebo. Pour ce qui est de la PIC-6, l'efficacité de l'ofatumumab est vraisemblablement équivalente à celle de l'ocrelizumab, de l'alemtuzumab, du natalizumab, de l'IFNB, du fumarate de diméthyle, de la cladribine et du fingolimod, et supérieure à celle du tériflunomide et du placebo.

Les limites de la CTI sont attribuables à l'hétérogénéité des plans des essais, notamment les diverses définitions d'une poussée, du temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'incapacité confirmée ou jusqu'à sa progression (PIC-3 et PIC-6), aux durées inégales des études et au réseau de densité plutôt faible pour le nombre total de traitements étudiés. Comme pour toute MR bayésienne reposant sur des lois à priori non informatives, l'estimation de l'effet pourrait manquer de précision, particulièrement quand il existe une hétérogénéité entre les études dans un réseau de faible densité pour chacun des trois critères d'évaluation; cela ressort encore plus pour le nœud de l'ofatumumab, uniquement comparé au tériflunomide dans les deux essais ASCLEPIOS. Bien que les analyses de sensibilité atténuent les préoccupations de ce type de biais, des essais antérieurs inclus pourraient compter un taux de rechute élevé dans le groupe placebo (donc un risque de référence élevé), créant également des problèmes d'hétérogénéité et d'applicabilité des résultats.

Cout et rapport cout/efficacité

L'ofatumumab est offert en injection sous-cutanée de 20 mg/0,4 ml. Selon la posologie recommandée, une dose de 20 mg d'ofatumumab est administrée au début du traitement, puis après 1, 2 et 4 semaines. Dans le modèle économique, le promoteur suppose que l'ofatumumab est donné mensuellement par la suite, alors qu'il a été administré toutes les quatre semaines dans les ECR ASCLEPIOS. L'ofatumumab coûte 2 333,33 \$ l'injection de 20 mg. En fonction d'une administration mensuelle, le cout annuel est de 32 667 \$ à 35 000 \$ la première année, selon le moment où la première dose d'entretien est administrée, et de 28 000 \$ les années suivantes.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité reposant sur un modèle de Markov multiétats à cohortes, produit sous Excel de Microsoft, qui simule l'évolution de la SPC chez les patients recevant un traitement par l'ofatumumab par rapport à l'évolution chez ceux recevant d'autres MMM comme l'ocrelizumab, l'IFNB-1a (Avonex, Rebif), l'IFNB-1b (Betaseron, Extavia), l'IFNB-1a pégylé (Plegridy), l'acétate de glatiramère (Copaxone, Glatect), le tériflunomide (Aubagio), le fumarate de diméthyle (Tecfidera), le natalizumab (Tysabri), la cladribine (Mavenclad), le fingolimod (Gilenya) et l'alemtuzumab (Lemtrada). Le TSO figure aussi parmi les comparateurs. Le modèle se fonde sur le passage des patients entre les états de zéro à neuf à l'échelle EDSS, et à l'état de décès. Les patients atteints d'une forme récurrente de SP entrent dans le modèle à l'état de santé de zéro à six à l'échelle EDSS, selon la population groupée de patients des essais ASCLEPIOS I et II. Pendant chaque cycle, les patients pouvaient passer d'un état à un autre à l'échelle EDSS ou passer à l'état de décès, sans retour. L'effet thérapeutique relatif de l'ofatumumab comparativement à

celui des autres MMM et du TSO, quant au TAP et à la PIC, sont tirés d'une CTI réalisée par le promoteur. Un cycle durerait un an; une correction a été appliquée à la moitié du cycle.

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le promoteur suppose que les TAP dépendent de l'état du patient à l'échelle EDSS. Cependant, l'ACMTS a tenu compte de l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen pour supposer dans son analyse de référence que les TAP ne dépendent pas du score à l'échelle EDSS comme il est fait état dans l'analyse de cas du promoteur.
- Le promoteur suppose que l'efficacité relative observée dans les essais cliniques de courte durée se poursuivrait durant tout l'horizon temporel du modèle (65 ans).
- Le promoteur suppose qu'une proportion importante de patients verraient leur état à l'échelle EDSS s'améliorer chaque année, et notamment que l'état d'une plus grande part des patients recevant l'ofatumumab s'améliorerait.
- Le promoteur donne deux définitions de la PIC dans son analyse de l'efficacité du traitement, dans le cadre de la MR. Une définition repose sur les critères préétablis des essais ASCLEPIOS. L'autre définition repose sur une analyse ultérieure. La première définition est jugée la plus pertinente.

Dans son scénario de référence, l'ACMTS a calculé les TAP selon la durée de la maladie plutôt que selon le score à l'échelle EDSS; a appliqué une baisse de l'effet thérapeutique; a inclus tous les traitements de première, de deuxième et de troisième intention; a éliminé le facteur de l'amélioration du score à l'échelle EDSS et a utilisé les estimations de l'effet en fonction des définitions reposant sur les critères préétablis de PIC. Comparativement aux traitements de première intention seuls, l'ofatumumab est fortement dominé par l'ocrelizumab et l'acétate de glatiramère (donc le recours à l'ocrelizumab et au glatiramère produirait plus d'AVAQ, à moindre coût). Une réduction de 45,2 % de prix de l'ofatumumab est nécessaire pour qu'il soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Comparativement aux traitements de première, de deuxième et de troisième intention, l'ofatumumab est aussi dominé par l'alemtuzumab et la cladribine. Dans ce cas, une réduction de 45,4 % du prix de l'ofatumumab est nécessaire pour qu'il soit rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 janvier 2021

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.