

LEMTRADA^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Lemtrada
Dénomination commune : Alemtuzumab
Fabricant : Genzyme
Forme : Solution pour perfusion I.V.
Teneur : 10 mg/ml (1,2 ml)

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à l'antigène de surface cellulaire CD52 présent notamment sur les lymphocytes T et B à des niveaux élevés. Il s'agit d'un immunomodulateur sélectif indiqué « pour la prise en charge des patients atteints de la sclérose en plaques (SP) rémittente, définie par des facteurs cliniques et des résultats d'imagerie lorsque la réponse a été insuffisante aux traitements interféron bêta ou à d'autres traitements modificateurs de la maladie ». La fréquence de traitement approuvée dans la monographie se limite à un cycle de traitement par année pour un maximum de 2 ans. Actuellement, d'autres agents modificateurs de cette maladie figurent à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, à certaines conditions : le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}), l'interféron bêta-1a (Rebif^{MC}, Avonex^{MC} et Avonex Pen^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}), le glatiramère (Copaxone^{MC}), le tériflunomide (Aubagio^{MC}) et, pour la forme à évolution rapide, le fingolimod (Gilenya^{MC}) et le natalizumab (Tysabri^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Lemtrada^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III CARE-MS II (Coles 2012) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'alemtuzumab utilisé conformément à l'indication de Santé Canada. Les études CARE-MS I (Cohen 2012) et CAMMS223 (CAMMS223 Trial Investigators 2008), portant sur l'utilisation de ce dernier en première intention de traitement, ont été considérées pour documenter l'innocuité. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée ainsi que celle réalisée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS 2013) ont été considérées.

L'étude ouverte CARE-MS II a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'alemtuzumab, administré par perfusion intraveineuse, à celles de l'interféron bêta-1a administré par voie sous-cutanée (Rebif^{MC}), chez des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente diagnostiquée selon les critères de McDonald. Les sujets devaient avoir éprouvé au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années et l'une des poussées devait avoir eu lieu durant un traitement d'au moins 6 mois avec un interféron bêta ou le glatiramère. Leur score à l'EDSS devait être inférieur ou égal à 5 et le temps écoulé depuis leur diagnostic devait être de 10 ans ou moins. Il s'agit d'une étude de supériorité, multicentrique qui ne s'est pas déroulée à l'insu

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

des investigateurs et des participants. Des mesures ont cependant été mises en place pour pallier le devis sans insu et améliorer l'objectivité des évaluations en recourant à des évaluateurs à l'insu notamment pour déterminer le score à l'échelle *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), pour interpréter les examens à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et pour confirmer objectivement les poussées. Les patients ont été répartis aléatoirement en 3 groupes. L'un d'eux a reçu de l'interféron bêta-1a à raison de 44 mcg 3 fois par semaine. Les 2 autres ont reçu de l'alemtuzumab, aux doses de 12 mg ou de 24 mg, pendant 5 jours consécutifs puis pendant 3 jours consécutifs 12 mois après le traitement précédent. Les coparamètres principaux d'efficacité sont le taux annualisé de poussées et la progression de l'incapacité maintenue pendant 6 mois.

Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau qui suit. Seuls ceux relatifs à la dose 12 mg d'alemtuzumab sont retenus.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude CARE-MS II (Coles 2012) concernant l'usage de l'alemtuzumab comme traitement de deuxième intention de la sclérose en plaques de forme rémittente

Paramètre d'évaluation Résultat à 2 ans ^a	ALEM (n = 426)	IFN β-1a (n = 202)
Taux annualisé de poussées (IC95 %)	0,26 (0,21 à 0,33)	0,52 (0,41 à 0,66)
Proportion de sujets ayant une progression de l'incapacité ^b maintenue pendant 6 mois	13 % p = 0,0084	20 %
Proportion de sujets ayant des lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 à l'IRM	46 % p < 0,0001	68 %
Proportion de sujets ayant des lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM	9 % p < 0,0001	23 %
Proportion de sujets en rémission clinique et radiologique ^c	32 % p < 0,0001	14 %

a Les paramètres cliniques sont évalués selon une analyse en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire chez les sujets qui ont reçu au moins une dose de médicament. Les paramètres radiologiques sont évalués seulement chez les sous-groupes qui ont subi des tests à l'IRM.

b La progression de l'incapacité est évaluée à l'aide de l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) dont le score doit se maintenir pendant au moins 6 mois. Il varie de 0 à 10, 10 reflétant un degré d'incapacité plus important.

c La rémission clinique est définie par l'absence de poussées et de progression de l'incapacité et la rémission radiologique est définie par l'absence de lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 et de lésions rehaussées par le gadolinium.

ALEM : alemtuzumab

IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

IFN : interféron

IRM : imagerie par résonance magnétique

Environ le tiers des patients avaient déjà pris de l'interféron bêta-1a à la dose de 22 mcg ou 44 mcg. Idéalement, il aurait fallu sélectionner comme comparateur un agent immunomodulateur jamais essayé. L'arsenal thérapeutique disponible au début de l'étude étant limité, le choix de ce comparateur apparaît donc acceptable. D'ailleurs, les analyses de sous-groupes en fonction des traitements antérieurs ont révélé qu'ils ne semblent pas avoir influencé le taux annualisé de poussées. Par ailleurs, le nombre d'abandons plus élevé chez les sujets assignés à l'interféron bêta-1a et la mesure du score de référence à l'EDSS après la répartition aléatoire chez plus de la moitié des participants (informations citées dans le rapport de la FDA)

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ont pu entraîner un déséquilibre entre les groupes. Néanmoins, il est rapporté que les analyses de sensibilité réalisées pour tenir compte de biais potentiels résultant des abandons et des évaluations faites sans insu ont semblé peu sensibles aux changements d'hypothèses.

De cette étude, l'INESSS retient que l'alemtuzumab réduit le risque de poussées d'environ 50 %, comparativement à l'interféron bêta-1a, chez les personnes dont la maladie est active malgré la prise d'un agent de première intention. De plus, les personnes traitées avec l'alemtuzumab présentent une progression de l'incapacité moins importante que celles recevant de l'interféron bêta-1a. Quant aux conséquences de l'usage de l'alemtuzumab sur les paramètres à l'IRM, les proportions de patients ayant des lésions rehaussées par le gadolinium et des lésions nouvelles ou nouvellement croissantes en T2 étaient plus faibles avec l'alemtuzumab qu'avec l'interféron bêta-1a. Par ailleurs, l'INESSS est sensible à la supériorité de l'alemtuzumab pour atteindre une rémission clinique et radiologique, car il s'agit d'un objectif de plus en plus recherché par les cliniciens.

Innocuité

Les données d'innocuité évaluées proviennent de l'étude CARE-MS II, mais également des études CARE-MS I et CAMMS223. Les deux dernières études ont été réalisées chez des patients atteints de SEP de forme rémittente qui n'ont jamais été traités avec un agent modificateur de la maladie. Elles ont été considérées afin de mieux apprécier l'innocuité du traitement avec l'alemtuzumab. Les résultats de ces études, ainsi que ceux de l'étude CARE-MS II, révèlent que plus d'abandons de traitement liés aux effets indésirables sont survenus avec l'interféron bêta-1a (7 % à 12 %) au cours d'une période de suivi de 2 ans qu'avec l'alemtuzumab (1 % à 3 %). Quant à l'incidence des effets indésirables graves, elle est la même pour les deux traitements, soit environ 20 %. Toutefois, leurs profils d'innocuité diffèrent. Avec l'alemtuzumab, on signale une fréquence élevée de réactions à la perfusion (environ 90 %), telles les céphalées et les éruptions cutanées; une prémédication avec un corticostéroïde pendant les 3 premiers jours de traitement avec l'alemtuzumab s'avère requise. Par ailleurs, il cause plus d'infections légères ou modérées (67 %) que l'interféron bêta-1a (45 %). Les types d'infections rapportés avec l'alemtuzumab sont majoritairement les rhinopharyngites et l'infection virale à *Herpes simplex* (13 %), si bien qu'un traitement prophylactique anti-herpétique oral est nécessaire, pendant au moins un mois après le premier jour de chaque cycle de traitement.

En plus des infections, les effets indésirables de l'alemtuzumab les plus préoccupants sont les maladies auto-immunes, en particulier les troubles thyroïdiens survenus chez environ 16 % des patients contre 5 % de ceux prenant l'interféron bêta-1a, le purpura thrombocytopénique dont certains cas ont été mortels et, plus rarement, les néphropathies graves.

Comparaison avec d'autres agents modificateurs de la maladie

Les 2 méta-analyses en réseau examinées visent, entre autres, les agents modificateurs de la maladie suivants : l'alemtuzumab, le fingolimod, le fumarate de diméthyle, le glatiramère, les interférons bêta, le natalizumab et le tériflunomide. Elles comparent l'alemtuzumab aux autres médicaments principalement au regard de l'effet sur le taux annualisé de poussées et sur la progression de l'incapacité maintenue pendant 3 mois.

Comparativement à la méta-analyse en réseau non publiée, l'INESSS estime que celle de l'ACMTS est de meilleure qualité méthodologique, en plus de provenir d'une source

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

indépendante. Bien qu'elle présente certaines limites, cette dernière contient une analyse plus complète de la non-transitivité résultant des différences entre les études pouvant potentiellement affecter la réponse au traitement. Les 2 méta-analyses ont plusieurs lacunes communes, la principale étant l'absence d'analyse portant strictement sur la population réfractaire aux agents modificateurs de la maladie qui est ciblée dans la monographie de l'alemtuzumab. C'est pourquoi l'INESSS estime que les résultats d'efficacité qui en découlent sont trop empreints d'incertitude pour statuer sur l'efficacité de l'alemtuzumab par rapport aux autres agents modificateurs de la maladie, après l'usage de l'un ou plusieurs de ceux-ci. Il préfère plutôt s'en tenir aux essais comparant directement l'alemtuzumab à l'interféron bêta-1a.

Besoins de santé

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente comme traitement de deuxième intention, avec des mécanismes d'action et des régimes posologiques différents. L'alemtuzumab doté d'un nouveau mécanisme d'action s'ajouterait à cet arsenal thérapeutique bien garni. Son administration cyclique sur une base annuelle pourrait constituer un avantage pour des patients dont la faible adhésion à leur traitement pourrait compromettre le contrôle de la maladie.

En conclusion, les bénéfices cliniques de l'alemtuzumab par rapport à l'interféron bêta-1a sont démontrés chez les personnes dont la maladie est active, malgré la prise d'un agent de première intention, pour réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression de l'incapacité. Malgré ses effets indésirables graves, l'alemtuzumab procure suffisamment de bénéfices cliniques et radiologiques comme traitement de deuxième intention pour lui accorder une valeur thérapeutique dans cette indication. Cependant, le traitement avec l'alemtuzumab se limitera à un cycle par année pour un maximum de 2 ans en raison de son innocuité préoccupante et des recommandations de Santé Canada.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût annuel de traitement avec l'alemtuzumab est de ■■■ \$ pour la première année et de ■■■ \$ pour la deuxième année, advenant la nécessité d'une administration additionnelle. Sur la base d'un traitement d'une durée de 2 ans, il ressort que son coût est supérieur à celui des interférons bêta (36 168 \$ à 45 412 \$), du glatiramère (31 536 \$), du tériflunomide (37 200 \$) et du fumarate de diméthyle (42 000 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a présenté une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'alemtuzumab comparativement à plusieurs options pour la prise en charge de la SEP de forme rémittente, soit les interférons bêta-1a, le glatiramère, le tériflunomide, le fumarate de diméthyle, le natalizumab et le fingolimod. La population considérée est celle qui n'a pas suffisamment répondu à un agent modificateur de la maladie. Toutefois, l'analyse pharmacoéconomique n'est pas retenue puisqu'elle s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent de la méta-analyse en réseau non publiée et que ses conclusions ont été rejetées.

À la demande de l'INESSS, une analyse additionnelle a été fournie par le fabricant; elle intègre plutôt les données d'efficacité provenant de l'étude CARE-MS II. Ainsi, les ratios différentiels de l'alemtuzumab et de l'interféron bêta-1a (44 mcg) sont estimés chez la même population d'intérêt. Les caractéristiques du modèle pharmacoéconomique sont les suivantes :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon plusieurs états de santé, définis à partir des scores à l'EDSS, et ce, tant pour la forme rémittente que progressive secondaire. À tout moment, des poussées d'intensité modérée ou grave peuvent survenir;
- un horizon temporel de 20 ans, pendant lequel les patients reçoivent leur traitement jusqu'à l'un ou l'autre de ces événements : l'atteinte d'un score à l'EDSS de 7 ou le passage de la maladie à la forme progressive secondaire et, spécifiquement pour l'interféron bêta, l'abandon de toutes causes. Pour l'alemtuzumab, une certaine proportion de patients reçoit des cycles de traitement au-delà de la première année;
- des données d'efficacité et d'innocuité qui proviennent de l'essai clinique CARE-MS II, ainsi que les taux d'abandons de l'interféron bêta qui sont dérivés de la méta-analyse en réseau non publiée;
- des valeurs d'utilité incorporées qui sont spécifiques aux scores à l'EDSS, tant pour la forme rémittente que progressive secondaire. Des diminutions de valeur d'utilité sont également intégrées pour prendre en compte les effets indésirables, les poussées et l'implication des aidants naturels. Elles proviennent toutes de la documentation scientifique;
- une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts directs des médicaments (acquisition, administration et suivi), de la prise en charge de la maladie en fonction du score à l'EDSS, des poussées (avec ou sans hospitalisation) et de la gestion des effets indésirables. En ce qui a trait aux coûts indirects, la perte de productivité des patients et de leurs aidants naturels ainsi que les investissements liés aux modifications apportées à l'environnement du patient sont notamment retenus.

Ratios coût-utilité différentiels de l'alemtuzumab par rapport à l'interféron bêta-1a (44 mcg) pour le traitement de la sclérose en plaques de forme rémittente après un échec à un agent modificateur de la maladie

	Fabricant	INESSS
PERSPECTIVE SOCIÉTALE		
Coût différentiel total moyen (par patient)	■■■ \$	Environ -57 000 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■■■	> 0,054
Ratio coût-utilité différentiel	■■■■■	Dominant ^a
Analyses de sensibilité déterministes	■■■■■	Dominant ^a
probabilistes	La probabilité est de ■■■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■■■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.	n.d.
PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ		
Coût différentiel total moyen (par patient)	■■■ \$	n.d.
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■■■	n.d.
Ratio coût-utilité différentiel	■■■ \$/QALY gagné	n.d.

a Scénario dans lequel l'alemtuzumab est plus efficace et à moindre coût que son comparateur

n.d. Résultat non déterminé

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, le modèle représente adéquatement l'évolution de la maladie. Toutefois, certaines incertitudes et limites sont soulevées. Les principaux éléments clés de l'analyse économique qui ont été modifiés sont les suivants :

- Les abandons de toutes causes pour l'interféron bêta-1a : puisque le taux retenu qui provient de la méta-analyse en réseau non publiée est supérieur à celui observé avec diverses sources, il a été revu à la baisse.
- Les variables relatives aux poussées : puisque l'avantage pour l'alemtuzumab quant aux poussées graves menant à une hospitalisation n'atteint pas la signification statistique, la proportion a été ajustée pour la rendre équivalente pour les 2 traitements. Également, la proportion de poussées d'intensité grave menant à une hospitalisation ainsi que la durée pour la prise en charge d'une rechute d'intensité modérée ont été réduites pour les 2 traitements.
- Les coûts indirects : puisqu'une perte de productivité est encourue pour recevoir les infusions d'alemtuzumab, elle a été considérée dans la perspective sociétale.

Lorsque les modifications sont apportées aux principaux paramètres énoncés ci-dessus, les résultats indiquent que l'alemtuzumab représente une option moins coûteuse et plus efficace que l'interféron bêta. Multiples analyses de sensibilité ont été réalisées en intégrant des valeurs d'utilité provenant de diverses sources; peu importe la provenance des valeurs spécifiques aux scores à l'EDSS, aux effets indésirables et aux poussées, l'alemtuzumab demeure une stratégie dominante. Diverses analyses additionnelles ont été conduites, notamment au regard de l'efficacité différentielle des traitements, de la correction de demi-cycle ainsi que de l'inclusion des traitements en prophylaxie avec l'alemtuzumab, et il ressort toujours que le résultat correspond à une stratégie dominante, attestant de la robustesse des résultats. Finalement, la perte de productivité liée à la prise en charge des effets indésirables n'a pas été considérée, si bien que les coûts indirects de l'alemtuzumab sont sous-estimés. Par contre, alors que les effets qui sont très invalidants ont une faible incidence, il est anticipé que l'inclusion de ces coûts indirects aurait un impact modeste sur le résultat.

Actuellement, le fumarate de diméthyle est indiqué à la suite d'un échec à un traitement avec un interféron bêta, le glatiramère ou le tériflunomide. Ainsi, étant positionné en deuxième intention de traitement, il représente un comparateur adéquat pour l'alemtuzumab. Toutefois, il n'existe aucune donnée comparative chez la population d'intérêt permettant de déterminer leur efficacité relative. Malgré cette dernière limite, en fonction des divers éléments soulevés précédemment, l'INESSS juge que l'alemtuzumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients qui ont vécu un échec à un agent modificateur de la maladie.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Plusieurs agents modificateurs de la maladie avec des mécanismes d'action différents sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Le choix d'un traitement est ainsi facilité et peut tenir compte des facteurs cliniques propres aux patients. L'alemtuzumab, avec son nouveau mécanisme d'action, s'ajouterait à un arsenal thérapeutique déjà bien garni. Son régime posologique caractéristique pourrait améliorer l'adhésion au traitement chez des patients qui éprouvent de la difficulté à s'astreindre à l'administration fréquente d'une thérapie. Toutefois, son profil d'effets indésirables est préoccupant et il exige un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

suivi assidu. L'INESSS est d'avis que son usage requiert une évaluation particulière des risques et des bénéfices qui lui sont associés.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'alemtuzumab, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des demandes de paiement. Il est estimé qu'environ █ % , █ % et █ % des parts de marché seraient détenues par le produit à l'étude au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient en majorité du █ et en minorité du █. Finalement, les prévisions sont que █ % et █ % des patients traités la première année recevraient un cycle de traitement subséquent avec l'alemtuzumab la deuxième et la troisième année, respectivement.

Impact budgétaire net de l'inscription de Lemtrada^{MC} dans la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			█ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			█ \$
INESSS ^b	RAMQ	745 980 \$	1 319 864 \$	229 823 \$	2 295 667 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 161 753 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			2 530 240 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien (8,62 \$) et la marge bénéficiaire du grossiste.

Du point de vue de l'INESSS, la majorité des hypothèses retenues par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, des modifications ont été apportées pour 3 de ces dernières et elles ont un effet considérable sur les coûts totaux.

- La capture estimée des parts de marché du fumarate de diméthyle est modifiée en fonction des hypothèses émises antérieurement par l'INESSS.
- Pour tenir compte du changement récent de l'indication de paiement reconnue pour le fumarate de diméthyle, la provenance des parts de marché de l'alemtuzumab a été réajustée.
- Un maximum de 2 cycles de traitements est retenu pour l'alemtuzumab.

Sur cette base, des coûts totaux d'environ 2,3 M\$ pourraient être imputés sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- En deuxième intention de traitement, l'alemtuzumab est plus efficace que l'interféron bêta-1a pour réduire la fréquence des poussées et pour ralentir la progression de l'incapacité.
- Son profil d'innocuité comporte notamment des effets indésirables auto-immuns sérieux. De plus, la fréquence des infections est importante.
- La monographie du produit limite son usage à un cycle par année pour un maximum de 2 ans.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'alemtuzumab avec son nouveau mécanisme d'action s'ajouterait à l'éventail étendu des options thérapeutiques pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Son régime posologique pourrait améliorer l'adhésion au traitement chez certains patients. Toutefois, son innocuité est préoccupante et pourrait être un frein à un usage répandu. Ce médicament exige un suivi rigoureux et, en conséquence, il requiert une évaluation particulière de ses risques et de ses bénéfices.
- Sur la base d'un traitement d'une durée de 2 ans, le coût de traitement avec l'alemtuzumab est supérieur à celui obtenu avec les autres options.
- L'alemtuzumab représente une stratégie qui est plus efficace et moins chère que l'interféron bêta-1a (44 mcg) pour les patients dont la SEP est active durant un traitement avec un agent modificateur de la maladie. Les diverses analyses de sensibilité réalisées confirment la robustesse de ce résultat pharmacoéconomique.
- L'ajout du produit sur la *Liste de médicaments* se traduirait par des coûts additionnels sur le budget de la RAMQ d'environ 2,3 M\$ au cours des 3 premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Lemtrada^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement en monothérapie des personnes souffrant de sclérose en plaques de forme rémittente, diagnostiquée selon les critères de McDonald (2010), ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années dont l'une doit avoir eu lieu durant la dernière année. De plus, l'une d'entre elles doit être survenue alors que la personne prenait depuis au moins 6 mois un agent modificateur de la maladie inscrit sur la liste des médicaments pour le traitement de cette maladie à certaines conditions. Le résultat sur l'échelle EDSS doit être égal ou inférieur à 5.

L'autorisation de la demande initiale est pour un cycle de 5 jours consécutifs de traitement à la dose quotidienne de 12 mg pour couvrir la première année de traitement.

Pour la poursuite du traitement après la première année, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique sur la fréquence annuelle des poussées en plus d'une stabilisation du résultat sur l'échelle EDSS ou d'une augmentation de moins de 2 points sans qu'il excède 5.

L'autorisation de la seconde demande est pour un cycle de 3 jours consécutifs de traitement à la dose quotidienne de 12 mg administré 12 mois après le premier cycle. Ainsi, la durée totale de traitement permise est de 24 mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** CADTH Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Octobre 2013. Volume 1, Issue 2B. [En ligne. Page consultée le 17 mars 2014]: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
- **CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et coll.** Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1786-801.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et coll.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
- **Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et coll.** Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
- **Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Peripheral and central nervous system drugs advisory committee.** Alemtuzumab (BLA 103948\5139). Émis le 13 novembre 2013. 369 p. [En ligne. Page consultée le 30 juillet 2014] <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm374186.pdf>

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).