

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen

ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE (GLATECT^{MC})

(Pendopharm, division de Pharmascience)

Indication : Glatect, acétate de glatiramère en injection, est indiqué dans le traitement de patients ambulatoires atteints de sclérose en plaques cyclique (SEPC), y compris les patients qui ont connu un épisode de démyélinisation unique et qui ont des lésions typiques de la sclérose en plaques visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale :

- pour réduire la fréquence des poussées;
- pour réduire le nombre et le volume de lésions cérébrales actives détectées à l'IRM.

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces, des territoires ou de fournisseurs d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Acétate de glatiramère (GLATECT ^{MC})
Indication	<p>GLATECT, acétate de glatiramère en injection, est indiqué dans le traitement de patients ambulatoires atteints de sclérose en plaques cyclique (SEPC), y compris les patients ayant connu un épisode de démyélinisation unique et présentant des lésions typiques de la sclérose en plaques visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour réduire la fréquence des poussées cliniques; • pour réduire le nombre et le volume de lésions cérébrales actives détectées à l'IRM.
Remboursement demandé	Le rembourser selon les mêmes modalités qu'appliquent les régimes publics d'assurance médicaments à l'acétate de glatiramère, pour les patients jamais traités encore ou traités déjà par COPAXONE.
Fabricant	Pendopharm, division de Pharmascience

Sommaire

Méthode d'examen

Dans son examen de Glatect (version générique de l'acétate de glatiramère), le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a adopté la méthode dont il est question dans sa procédure établie en mars 2014 Procedure and Submission Guidelines for Subsequent Entry Biologics. Glatect est un médicament complexe, non biologique, et toutes les structures connexes de la molécule sont actives. Par conséquent, il est impossible d'en déterminer les propriétés de manière exhaustive à la caractérisation physicochimique. L'équipe du PCEM a validé l'information présentée par le fabricant au sujet du produit (partie 1), de l'indication à l'étude (partie 2), de la justification des critères de remboursement demandés (partie 3), de la similarité du médicament (partie 4) et du coût comparatif du nouveau produit (partie 7). De plus, les examinateurs ont procédé à l'évaluation critique des données probantes cliniques (partie 5) et à une comparaison de coûts (partie 7).

Information sur le produit

Glatect est un produit générique d'acétate de glatiramère présenté comme équivalent du produit d'origine Copaxone, et Santé Canada lui a accordé un avis de conformité pour réduire la fréquence des poussées cliniques ainsi que le nombre et le volume de lésions cérébrales actives détectées à l'IRM chez les patients ambulatoires atteints de SEPC, y compris les patients qui ont subi un épisode de démyélinisation unique et qui ont des lésions typiques de la sclérose en plaques visibles à l'IRM cérébrale.

Le fabricant demande le remboursement de Glatect selon les mêmes critères qu'appliquent à l'acétate de glatiramère les régimes publics d'assurance médicaments, pour les patients jamais traités ou déjà traités par COPAXONE. La demande de remboursement telle qu'elle est formulée par le fabricant figure à la partie 3.1 Critères de remboursement demandés.

Données probantes cliniques

L'information présentée par le fabricant englobe un essai clinique comparatif randomisé examinant l'équivalence de Glatect et de Copaxone sur le plan de l'efficacité (étude GATE GTR001), qui comprend une phase de prolongation en mode ouvert, et une étude de réitération (GTR002), de phase I, comparative, randomisée et à double insu qui évalue les réactions au point d'injection et la tolérance de Glatect par rapport à Copaxone chez des volontaires en bonne santé.

L'essai clinique GATE a recruté 796 patients de sorte que même s'il y avait un taux d'abandon de 12 %, il aurait une puissance de 92 % pour démontrer l'équivalence de Glatect et de Copaxone en vertu du principal résultat d'intérêt, à savoir le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM en T1 dans la période allant du 7^e au 9^e mois. La marge d'équivalence est déterminée en fonction d'un essai clinique pivot historique comparant l'acétate de glatiramère et le placebo et elle correspond à la préservation minimale de 50 % de l'effet du médicament par rapport au placebo. Cette marge va de 0,727 (limite inférieure) à 1,375 (limite supérieure). Les patients sont répartis de manière aléatoire à l'aide d'un système de réponse vocale/sur le Web interactif et d'une liste de randomisation générée par ordinateur et stratifiée en fonction du lieu et du nombre de lésions, selon un rapport de 4,3:4,3:1 dans les groupes de Glatect, de Copaxone et du placebo pour une période de neuf mois. Les patients, les chercheurs, le personnel affecté à l'IRM et les autres intervenants dans le cadre de l'étude ne savent rien de la répartition des patients avant la fin de la période à double insu. Les patients s'administrent eux-mêmes Glatect (20 mg/ml), Copaxone (20 mg/ml) ou le placebo (1 ml). D'après le compte rendu des patients, le taux d'observance thérapeutique va de 80 % à 120 %.

Les groupes d'intervention de l'essai clinique GATE sont comparables du point de vue des caractéristiques initiales et des aspects démographiques. Le principal résultat d'intérêt aux fins de l'évaluation de l'efficacité, le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM en T1, est évalué durant les mois 7 à 9. Le rapport du nombre de lésions détectées dans cette période entre Glatect et Copaxone se devait d'être dans la marge d'équivalence déterminée au préalable. Dans son plan et son exécution, l'essai clinique devait reproduire le plus possible les études pivots sur Copaxone. La proportion de patients qui se retirent de l'étude avant la fin de la période à double insu dans les groupes de Glatect, de Copaxone et du placebo est respectivement de 7,0 %, de 9,2 % et de 3,6 %. Ces abandons sont le plus fréquemment motivés par le retrait du consentement. Quant au taux d'abandon pour cause d'effets indésirables, il est respectivement de 2,0 %, de 0,6 % et de 2,4 %.

Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM en T1 dans les mois 7 à 9 est semblable dans les deux groupes de traitement de référence (0,45 dans le groupe de Glatect et 0,41 dans le groupe de Copaxone); le rapport du nombre de lésions entre les deux médicaments se situant dans la marge d'équivalence allant de 0,727 à 1,375 (rapport entre Glatect et Copaxone de 1,095 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,883 à 1,360]). L'analyse de l'ensemble prévu au protocole produit une estimation ponctuelle et un IC à 95 % du même ordre (rapport = 1,097 [IC à 95 % de 0,880 à 1,368]), contenus également dans la marge d'équivalence allant de 0,727 à 1,375.

Le volet de prolongation de l'essai clinique de phase III offre des données probantes non comparatives au sujet de l'efficacité et de la tolérabilité à long terme de Glatect durant une période maximale de 15 mois. L'amélioration observée durant la période à double insu se maintient chez les patients qui passent de Copaxone à Glatect et chez les patients qui poursuivent le traitement par Glatect, tandis que les patients qui passent du placebo à Glatect voient leur état s'améliorer du point de vue des lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM en T1 au bout de trois mois, et cette amélioration se maintient par la suite au même degré que celle observée dans les deux autres groupes.

L'étude de réitération GTR002 (N = 20), comparative, randomisée et à double insu évalue les réactions au point d'injection et la tolérance de Glatect par rapport à Copaxone chez des volontaires en bonne santé. Les deux groupes d'intervention sont semblables du point de vue des caractéristiques démographiques et du nombre de réactions au point d'injection; aucun incident indésirable grave n'est rapporté. Toutefois, l'étude ne dit rien de sa puissance, on ne sait donc pas vraiment si l'absence de différence est réelle ou si elle tient à la puissance insuffisante de l'étude.

La validité externe de l'essai clinique GATE est limitée par le fait qu'elle ne se déroule pas au Canada, par l'absence de diversité ethnique ou raciale dans la population à l'étude constituée de personnes de race blanche et par l'absence de

participants âgés de plus de 55 ans. Par ailleurs, les résultats de l'étude GTR002 s'appliquent difficilement aux personnes atteintes de sclérose en plaques, car les participants sont des volontaires bien portants.

Place du médicament dans le traitement^a

La sclérose en plaques est une maladie neurologique courante au Canada; elle vient au second rang, après les traumatismes, des causes d'incapacité neurologique chez les adultes de moins de 50 ans. De nombreuses sources de données probantes soutiennent qu'une activité anormale du système immunitaire est à l'origine de cette maladie qui se manifeste par des attaques caractérisées par un dysfonctionnement neurologique dû à un foyer de démyélinisation et de lésions axonales dans le cerveau et la moelle spinale, suivies de périodes de rémission. Dans la plupart des cas de sclérose en plaques cyclique, le rétablissement après une attaque est incomplet et l'incapacité fonctionnelle progressive devient permanente.

Les premiers médicaments modificateurs de cette maladie, la sclérose en plaques, ont fait leur apparition en pratique clinique au début des années 1990. Dans les dix dernières années, ces médicaments se sont faits de plus en plus nombreux, mais la plupart des experts s'entendent pour dire que, à l'heure actuelle au Canada, quatre se partagent le traitement de première intention : l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère, le tériflunomide et le fumarate de diméthyle. En général, leur efficacité est du même ordre, et le choix du médicament est déterminé par le mode d'administration et les effets indésirables. L'interféron bêta et l'acétate de glatiramère, les « injectables », s'administrent par injection sous-cutanée, tandis que le tériflunomide et le fumarate de diméthyle sont des médicaments oraux. L'expérience avec les « injectables » remonte à plus longtemps, au moins dix ans de plus, et dans bien des cliniques, ce sont les traitements qui seront fort probablement offerts aux patients dont la maladie est nouvellement diagnostiquée. Habituellement, l'acétate de glatiramère nécessite une injection quotidienne, alors que l'interféron bêta peut être administré tous les deux jours, voire une fois par semaine. Cela dit, les cliniciens et les patients sont nombreux à préférer l'acétate de glatiramère qui provoque considérablement moins d'effets indésirables d'allure grippale et qui exige moins de surveillance que l'interféron bêta.

Le fabricant présente Glatect comme ayant un profil d'efficacité et d'innocuité équivalent à celui de Copaxone, la préparation d'acétate de glatiramère établie sur le marché, mais à un prix plus bas. Pour le patient qui bénéficie d'une couverture d'assurance étendue, l'écart de prix ne représentera qu'un avantage mineur. Néanmoins, compte tenu du coût annuel du traitement par l'un ou l'autre des médicaments de première intention (plusieurs milliers de dollars) et de la prévalence de la sclérose en plaques au Canada, une préparation d'acétate de glatiramère à coût moindre pourrait contribuer à contenir les coûts liés aux soins de santé au Canada. Il est probable que les patients et peut-être même les cliniciens soient quelque peu réticents à passer de Copaxone à Glatect, en particulier le patient qui va bien (ne rien perturber), mais s'il est moins coûteux, Glatect pourrait remplacer Copaxone chez de nombreux patients, voire la plupart, jamais traités encore, à qui l'on prescrit Copaxone à l'heure actuelle.

Comparaison de coûts

Au prix de 37,82 \$ la fiole de 20 mg/ml, le coût de la version générique de l'acétate de glatiramère est inférieur de 15 % au coût du produit d'origine selon le prix de celui-ci sur la liste du programme d'accès exceptionnel du Programme de médicaments de l'Ontario, ce qui débouche sur des économies de 2 436 \$ par patient par an. Le coût réel du produit d'origine pour les régimes publics d'assurance médicaments au Canada pourrait être plus bas que celui qui paraît sur les listes de médicaments couverts publiées; le cas échéant, cela réduirait l'attractivité du prix du produit générique. Santé Canada a autorisé la commercialisation de Teva-glatiramer, provenant du fabricant du produit d'origine, dans le traitement de la SEPC. S'il est offert sur le marché canadien, il sera un comparateur d'intérêt qui, selon son prix, pourrait faire en sorte que Glatect soit moins attrayant pour ce qui est du prix.

Conclusion

^aLe clinicien expert consulté pour les besoins de la revue systématique a rédigé cette partie.

Le fabricant a présenté des données probantes issues d'un essai clinique de phase III mené auprès de personnes atteintes de sclérose en plaques jamais traitées encore dont l'objectif consiste à démontrer l'équivalence sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité de Glatect, médicament complexe générique, et de Copaxone, médicament d'origine; le rapport du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM en T1 des mois 7 à 9 entre Glatect et Copaxone de 1,095 (IC à 95 % de 0,883 à 1,360) se situe dans la marge d'équivalence déterminée au préalable (0,727 à 1,375). Les données provenant de la phase de prolongation de l'essai clinique GATE révèlent que les résultats obtenus par les patients traités par Copaxone à la période à double insu se maintiennent lorsque ces patients passent à Glatect. Les données probantes issues de cette phase sont toutefois limitées en raison de l'absence d'un groupe comparateur qui aurait poursuivi le traitement par Copaxone.

Au prix de 37,82 \$ la fiole de 20 mg/ml, le coût de la version générique de l'acétate de glatiramère est inférieur de 15 % au coût du produit d'origine selon le prix de celui-ci sur la liste du programme d'accès exceptionnel du Programme de médicaments de l'Ontario, ce qui s des économies de 2 436 \$ par patient par an. Le coût réel du produit d'origine pour les régimes publics d'assurance médicaments ainsi que la présence sur le marché de Teva-glatiramère d'usage autorisé dans le traitement de la SEPC pourraient réduire l'attractivité du prix du produit générique.