



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

INTERFÉRON PÉGYLÉ BÊTA 1A (Plegridy — Biogen Canada inc.)

Indication : la sclérose en plaques cyclique (récurrente-rémittente)

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'inscrire l'interféron pégylé (PegIFN) bêta 1a sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la sclérose en plaques cycliques (SEPC) dans le but de réduire la fréquence des poussées (exacerbations cliniques) et de ralentir la progression de l'incapacité, sous réserve du critère clinique et de la condition ci-dessous :

Critère clinique

- Inscrire sur la liste des médicaments couverts selon les mêmes modalités que les autres produits contenant de l'interféron (IFN).

Condition

- Le coût de PegIFN bêta 1a pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le coût de n'importe lequel des médicaments injectables indiqués dans le traitement de première intention de la SEPC.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (ADVANCE; N = 1 516) démontre la supériorité de PegIFN bêta 1a sur le placebo dans la réduction du risque de rechute et dans le ralentissement de la progression de l'incapacité dans le traitement de la SEPC d'intensité légère ou modérée.
2. Deux métaanalyses en réseau donnent à penser que PegIFN bêta 1a est aussi efficace et sûr que d'autres médicaments indiqués dans le traitement de première intention de la SEPC.
3. Au prix indiqué, le coût annuel du traitement par PegIFN bêta 1a à raison de 125 µg toutes les deux semaines (21 584 \$) est le même que celui de l'IFN bêta 1a à la dose de 30 µg toutes les semaines (21 585 \$), inférieur à celui de l'IFN bêta 1a à la dose de 44 µg trois fois par semaine (24 469 \$) et supérieur à celui de l'IFN bêta 1a à raison de 250 µg tous les deux jours (18 133 \$ à 20 075 \$) et à celui de l'acétate de glatiramère à la dose de 20 mg par jour (16 241 \$). Par conséquent, une baisse de prix est nécessaire pour que

Programme commun d'évaluation des médicaments

PegIFN bêta 1a soit considéré comme une option qui n'entraîne pas de coûts supplémentaires par rapport aux autres médicaments indiqués dans le traitement de première intention de la SEPC.

Contexte :

PegIFN bêta 1a est indiqué dans le traitement de la SEPC afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques (poussées) et de ralentir la progression de l'incapacité. Il se présente en liquide pour injection sous-cutanée dans une seringue ou un auto-injecteur prérempli (63 µg, 94 µg ou 125 µg par 0,5 ml). La posologie recommandée est de 63 µg le jour 0, de 94 µg la semaine 2 et de 125 µg toutes les 2 semaines par la suite.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur PegIFN bêta 1a, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de SEPC.

Observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de la sclérose en plaques, a transmis des observations en réponse à la demande de rétroaction du PCEM. Elle a collecté cette information par un sondage en ligne de patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et de leurs aidants et en puisant dans de l'information du domaine public. Voici le résumé des observations communiquées par des patients et des aidants :

- Les personnes atteintes de SEP sont aux prises avec de la fatigue, de la douleur, des troubles cognitifs, des troubles vésicaux, de l'engourdissement, de la faiblesse, du picotement, une intolérance à la chaleur, des problèmes d'équilibre, des étourdissements, la déambulation difficile, un dysfonctionnement sexuel, des tremblements, de la spasticité et des problèmes de déglutition ou de la parole.
- Ces symptômes peuvent avoir d'énormes répercussions sur la qualité de vie des patients et des aidants. Les troubles physiques et cognitifs peuvent entraver la capacité d'occuper un emploi, de poursuivre des études, de remplir ses obligations familiales, d'entretenir des rapports interpersonnels et de s'adonner à des activités physiques, sociales et récréatives. De plus, des traitements peuvent également altérer la qualité de vie des patients par leurs effets indésirables (symptômes d'allure grippale, réactions au site d'injection, bouffées congestives et céphalées, par exemple) et la difficulté que pose l'administration des médicaments.
- La maladie évolue et se manifeste différemment d'un patient à un autre, et il n'existe pas de formule toute faite applicable à tous dans le traitement. Les patients ont expérimenté une gamme de traitements par la voie orale et la voie parentérale; ils précisent que certains patients préféreraient un traitement au long intervalle d'administration.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et à groupes parallèles. L'étude ADVANCE (N = 1 516) compare PegIFN bêta 1a en doses de 125 µg toutes les 2 semaines et de 125 µg toutes les 4 semaines et le placebo. L'étude est comparative avec le placebo pendant 48 semaines, après quoi les participants du groupe du

placébo sont répartis au hasard dans les deux groupes de PegIFN bêta 1a. Le traitement à double insu se poursuit durant 96 semaines. Au début de l'étude, la maladie est légère ou modérée pour la plupart des patients (note médiane de 2,5 à l'échelle EDSS [Expanded Disability Status Scale]) et la majorité des patients (83 %) n'ont jamais été traités encore.

Paramètres d'intérêt

- La rechute — présence de symptômes neurologiques nouveaux ou récurrents, en l'absence de fièvre ou d'infection, pendant 24 heures au minimum, survenant plus de 30 jours suivant la dernière rechute, l'examen neurologique révélant de nouveaux signes objectifs d'évolution de la maladie.
- L'aggravation de l'invalidité — augmentation minimale de 1,0 point à l'échelle EDSS lorsque le score initial est $\geq 1,0$ ou de 1,5 point lorsque le score initial est de 0, qui se maintient pendant 12 semaines.
- Pas de signes d'activité de la maladie (PSAM) — absence d'activité de la maladie sur le plan clinique (pas de rechutes ni d'aggravation de l'invalidité pendant 12 semaines durant la période) et sur le plan de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (pas de lésions visibles à l'IRM avec gadolinium et pas de lésions T2 hyperintenses nouvelles ou dont la taille s'est accrue récemment) durant la période à l'étude. Cet aspect est étudié en rétrospective.
- L'épreuve Symbol Digit Modalities Test (SDMT) — test de dépistage du trouble ou déclin cognitif fondé sur une tâche de substitution simple. On ne connaît pas l'écart minimal d'importance clinique pour ce test.
- La qualité de vie liée à la santé — évaluée à l'aide du questionnaire Short Form Health Survey (SF-12), de l'échelle des répercussions de la sclérose en plaques Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) et du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D).

Le taux de rechute annualisé selon l'évaluation au terme de la phase comparative avec placebo de 48 semaines constitue le principal résultat d'intérêt.

Efficacité

- Dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines, 34 % des patients satisfont le critère PSAM en 48 semaines de traitement comparativement à 15 % des patients du groupe du placebo (risque relatif : 2,2 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 1,8 à 2,9]; $P < 0,0001$).
- Les patients qui connaissent une rechute sont au nombre de 90 (18 %) dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines et de 142 (28 %) dans le groupe du placebo. Le taux de rechute annualisé ajusté au terme de 48 semaines est de 0,256 (IC à 95 % de 0,206 à 0,318) dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines et de 0,397 (IC à 95 % de 0,328 à 0,481) dans le groupe du placebo (rapport de taux : 0,644 [IC à 95 % de 0,500 à 0,831]; $P = 0,0007$).
- La proportion de patients dont l'invalidité s'aggrave est statistiquement plus basse dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines que dans le groupe du placebo (6 % contre 10 %; rapport de risque de 0,62 [IC à 95 % de 0,40 à 0,97]; $P = 0,04$).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines et le placebo du point de vue de la qualité de vie liée à la santé à la semaine 48 (échelle MSIS-29, questionnaire SF-12, score et échelle visuelle

analogique EQ-5D). Il n'y a pas non plus d'amélioration statistiquement significative des mesures de l'état fonctionnel et de la cognition (test SDMT).

- Les constats de l'IRM illustrent la constance de l'effet thérapeutique, les comparaisons révélant que la détérioration en 48 semaines est moindre dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines que dans le groupe du placebo : nombre moyen de lésions T2 hyperintenses nouvelles ou dont la taille s'est accrue récemment de 4,1 contre 13,3, $P < 0,0001$; nombre moyen de nouvelles lésions actives de 4,1 contre 13,4, $P < 0,0001$; nombre moyen de lésions mises en évidence par le gadolinium de 0,2 contre 1,4, $P < 0,001$. Le nombre de patients présentant au moins une lésion T2 hyperintense nouvelle ou dont la taille s'est accrue récemment dans la période de 48 semaines est plus bas dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines que dans le groupe du placebo (59 % contre 81 %; valeur P non indiquée).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les patients subissant un incident indésirable sont dans une proportion de 94 % du groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines et de 83 % du groupe du placebo. Les réactions au point d'injection et les symptômes d'allure grippale sont les incidents indésirables les plus fréquents. Dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines, 66 % sont aux prises avec des réactions au point d'injection, alors que dans le groupe du placebo, la proportion est de 11 %.
- L'incidence d'événements indésirables graves est numériquement plus grande dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines que dans le groupe du placebo pour ce qui est de la céphalée (5 % contre 2 %), de la myalgie (2 % contre < 1 %), du syndrome pseudogrippal (5 % contre < 1 %), de la pyrexie (3 % contre 0 %) et de l'érythème au point d'injection (2 % contre 0 %).
- La première année, 11 % des patients traités par PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines et 15 % des patients prenant le placebo subissent un incident indésirable grave à tout le moins. À l'exception des incidents classés comme des rechutes, aucun incident indésirable grave ne survient à plus d'une reprise dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines.
- La première année, les abandons pour cause d'effets indésirables sont dans une proportion de 5 % du groupe de PegIFN bêta 1a et de 1 % du groupe du placebo. Le syndrome pseudogrippal, l'érythème au point d'injection et la pyrexie sont les motifs d'abandon les plus courants.
- L'on a observé une baisse de la numération leucocytaire $< 3,0 \times 10^9/l$ chez 7 % des patients traités par PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines et 1 % des patients prenant le placebo. L'incidence de la baisse de la numération lymphocytaire ($< 0,8 \times 10^9/l$) est légèrement plus élevée dans le groupe de PegIFN bêta 1a administré toutes les 2 semaines (5 %) que dans le groupe du placebo (3 %).

Cout et rentabilité

L'analyse de couts du fabricant compare, du point de vue du cout annuel du médicament, PegIFN bêta 1a (125 µg toutes les 2 semaines) à d'autres IFN (IFN bêta 1a à la dose de 30 µg toutes les semaines, IFN bêta 1a à la dose de 22 µg et de 44 µg trois fois par semaine et IFN bêta 1b à la dose de 250 µg tous les 2 jours) et à l'acétate de glatiramère (20 mg par jour) dans le traitement de la SEPC. Le cout des comparateurs provient de la liste de prix (avril 2015) du programme d'accès exceptionnel relevant des Programmes publics de médicaments de

l'Ontario. S'appuyant sur une métaanalyse en réseau publiée, le fabricant postule que PegIFN bêta 1a et ses comparateurs sont semblables des points de vue de l'efficacité clinique et de l'innocuité. Tous les comparateurs sont sur un pied d'égalité quant à l'utilisation de ressources sanitaires outre le médicament.

Au prix indiqué de 830,15 \$ la dose (quelle qu'elle soit), le cout annuel de PegIFN bêta 1a à la dose de 125 µg toutes les 2 semaines (21 584 \$ par patient) est identique à celui de l'IFN bêta 1a à raison de 30 µg toutes les semaines, inférieur à celui de l'IFN bêta 1a à raison de 44 µg trois fois par semaine (24 469 \$ par patient) et supérieur à celui d'autres IFN offerts dans le traitement de la SEPC (fourchette allant de 18 133 \$ à 20 100 \$ par patient) et à celui de l'acétate de glatiramère (16 241 \$ par patient).

Le PCEM a examiné divers scénarios de prix pour savoir à quel prix PegIFN bêta 1a n'aurait pas d'incidence sur les couts par comparaison avec les comparateurs moins chers, ainsi que des scénarios où l'IFN bêta 1a à la dose de 30 µg toutes les semaines est à un plus bas prix comme c'est le cas dans certaines provinces. La baisse de prix nécessaire va de 4,6 % à 16 % dans la comparaison avec les IFN et elle est de 24,6 % dans la comparaison avec l'acétate de glatiramère.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- PegIFN bêta 1a est plus commode pour les patients que d'autres IFN employés dans le traitement de la SEPC en raison de son intervalle d'administration plus long; toutefois, l'on ne sait pas si l'administration moins fréquente se traduirait par moins d'incidents indésirables et une meilleure adhésion thérapeutique.
- Les groupes de défense des intérêts des patients comme le clinicien expert insistent sur la nécessité d'un vaste arsenal thérapeutique dans le traitement de la SEPC.

Lacunes de la recherche

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

- La comparaison directe entre PegIFN bêta 1a et d'autres médicaments indiqués dans le traitement de première intention, notamment l'acétate de glatiramère.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 18 novembre 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

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

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

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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

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

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