



Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Juillet 2017

Médicament	Daclizumab (Zinbryta)
Indication	Le traitement de la sclérose en plaques cyclique évolutive chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un ou des traitements indiqués dans la prise en charge de la sclérose en plaques.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Seringues ou auto-injecteurs préremplis (1,0 ml) à 150 mg/ml
Date de l'avis de conformité	Le 8 décembre 2016
Fabricant(s)	Biogen Canada

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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, 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, ou de tout tiers fournisseur 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.

SOMMAIRE

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) d'origine immunitaire^{1,2}. Elle se manifeste par des symptômes physiques inconfortables ou invalidants, notamment des problèmes de mobilité, des troubles de la vision, de l'incoordination, des troubles cognitifs, de la fatigue et de la douleur. Elle altère grandement la qualité de vie du patient en ce qu'elle peut entraîner des troubles de l'humeur et entraver le fonctionnement au travail et les activités sociales. La maladie est l'une des principales causes d'incapacité chez les jeunes adultes, elle touche trois femmes pour un homme et, en général, elle est diagnostiquée chez des adultes âgés de 20 à 50 ans^{5,6}. La SEP se présente sous l'une ou l'autre de quatre formes : la SEP cyclique (poussées-rémissions), la SEP progressive primaire, la SEP progressive secondaire et la SEP progressive récurrente. Dans 85 % à 90 % des cas, il s'agit de la forme cyclique au diagnostic, qui se caractérise par des poussées bien définies suivies de périodes de rémission complète ou partielle lorsque des séquelles ou une incapacité résiduelle demeurent; l'incapacité ne progresse pas entre les rechutes⁶. La maladie a de lourdes répercussions financières pour les patients, les familles et le système de santé⁶. La Société canadienne de la sclérose en plaques estime à 100 000 le nombre de personnes atteintes de SEP au Canada à l'heure actuelle⁸.

Les médicaments recommandés à l'heure actuelle dans le traitement de première intention de la SEP cyclique (SEPC) sont l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère, le tériflunomide et le fumarate de diméthyle. Lorsque la réponse thérapeutique est sous-optimale, on passe au traitement de deuxième intention par l'alemtuzumab, le fingolimod ou le natalizumab, par exemple⁹.

Le daclizumab (Zinbryta) est un anticorps monoclonal qui se lie à CD25, la sous-unité alpha du récepteur à l'interleukine 2 (IL-2), et module la signalisation de l'IL-2. Il est offert en solution injectable dans une seringue ou un auto-injecteur prérempli à 150 mg/ml. La posologie recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée une fois par mois¹⁸.

Indication à l'étude

Le traitement de la sclérose en plaques cyclique évolutive chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment ou qui est intolérant à un ou des traitements indiqués dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes du daclizumab en injection sous-cutanée dans le traitement de la SEPC évolutive chez l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) multicentriques et à double insu satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique : les études DECIDE (étude 205MS301, N = 1 841) et SELECT (étude 205MS201, N = 621)^{38,39}. L'étude DECIDE, essai clinique de phase III mettant à l'épreuve la supériorité du daclizumab évalue l'efficacité et l'innocuité du médicament à la dose de 150 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines comparativement à l'interféron bêta 1a à raison de 30 µg en injection intramusculaire toutes les

semaines. Elle a recruté des patients de l'Amérique du Nord, y compris du Canada (1 %). L'étude SELECT, essai clinique de phase II axé sur la détermination de la dose, évalue l'efficacité et l'innocuité du daclizumab aux doses de 150 mg et de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines comparativement au placebo. Les deux études ont pour principal objectif de déterminer si le daclizumab est efficace dans la réduction du taux de rechute annualisé (TRA) dans la période allant du début au terme de l'étude (semaines 96 à 144 dans l'étude DECIDE, semaine 52 dans l'étude SELECT) comparativement à l'interféron bêta 1a ou au placebo. Les patients admissibles sont des adultes âgés de 18 à 55 ans qui se conforment aux critères de SEPC évolutive établis par McDonald en 2005.

En général, les groupes d'intervention des deux études sont bien équilibrés pour ce qui est des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Les femmes sont en majorité (63 % à 68 %), et l'âge moyen des participants va de 35 à 37 ans. Le nombre moyen de poussées est de deux ou trois dans les trois dernières années et d'une ou de deux dans la dernière année, conformément au critère d'inclusion à ce propos. L'utilisation de traitements modificateurs de l'évolution de la maladie est plus élevée (47,1 %) dans l'étude DECIDE que dans l'étude SELECT où 18,7 % des participants ont fait usage d'un traitement de la SEP auparavant. Dans les deux études, la majorité des patients ont eu recours à l'interféron bêta.

Efficacité

Les principaux paramètres d'intérêt pour le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS sont le taux de rechute, l'incapacité et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). La fatigue et la productivité sont des aspects jugés importants, mais ils ne sont pas évalués comme tels dans les études retenues.

Dans l'étude DECIDE, le TRA est statistiquement moindre dans le groupe du daclizumab (0,22; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,19 à 0,24) que dans le groupe de l'interféron bêta 1a (0,39; IC à 95 % de 0,35 à 0,44), pour une réduction de 45 % en 96 à 144 semaines. La proportion de patients qui ne traversent pas de rechutes est de 72 % dans le groupe du daclizumab et de 57 % dans le groupe de l'interféron bêta 1a pour une probabilité (P) < 0,0001. Dans l'étude SELECT, le TRA est statistiquement moindre dans le groupe du daclizumab (0,21; IC à 95 % de 0,16 à 0,29) que dans le groupe du placebo (0,46; IC à 95 % de 0,37 à 0,57), pour une réduction de 54 % en 52 semaines. La proportion de patients exempts de rechute est de 81 % dans le groupe du daclizumab et de 65 % dans le groupe du placebo, P < 0,0001.

Dans l'étude DECIDE, le traitement par le daclizumab à la dose de 150 mg est associé à une réduction de 16 % de l'aggravation confirmée de l'incapacité pendant trois mois dans la période allant de 96 à 144 semaines; toutefois, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative. Les deux études mesurent également l'aggravation confirmée de l'incapacité pendant six mois; la différence entre le daclizumab et le placebo ou entre le daclizumab et l'interféron bêta 1a est statistiquement significative. Dans l'étude SELECT, le traitement par le daclizumab à la dose de 150 mg est associé à une réduction de 57 % du risque d'aggravation de l'incapacité pendant trois mois dans la période de 52 semaines comparativement au placebo, et la différence est statistiquement significative. L'aggravation de l'incapacité pendant trois et six mois dans l'étude SELECT et l'aggravation de l'incapacité pendant six mois dans l'étude DECIDE sont des résultats tertiaires ou des paramètres de soutien; ils ne sont donc pas inclus dans le plan d'analyse séquentielle fermée afin de contrôler le risque d'erreur de type 1 potentiellement amplifié. La circonspection est de mise dans l'interprétation des

résultats. Les deux études ont recours à divers questionnaires ou échelles pour cerner l'effet bénéfique du médicament sur le plan des résultats rapportés par les patients, notamment des outils génériques d'évaluation de la QVLS (questionnaire EuroQol 5-Dimensions [EQ-5D], Short Form [12] Health Survey [SF-12]) ou des questionnaires d'évaluation adaptés à la maladie (Expanded Disability Status Scale [EDSS], Multiple Sclerosis Impact Scale-29 [MSIS-29] et Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC]). Bien qu'il y ait une différence statistiquement significative entre les groupes d'intervention pour nombre des résultats en question, la pertinence clinique de ces différences demeure incertaine, car la validité dans la population à l'étude ou l'écart minimal d'importance clinique ne sont pas établis pour ces instruments de mesure.

Comparativement aux patients traités par l'interféron bêta 1a ou prenant le placebo, les patients traités par le daclizumab ont moins de lésions T2 hyperintenses nouvelles ou dont la taille s'est accrue et moins de nouvelles lésions mises en évidence par le gadolinium à l'imagerie par résonance magnétique.

Effets néfastes

Le taux global d'incidents indésirables est le même pour le daclizumab (91 %) et l'interféron bêta 1a (91 %) dans l'étude DECIDE, et il est du même ordre pour le daclizumab (73 %) et le placebo (79 %) dans l'étude SELECT. Si l'on exclut les incidents relevant d'une rechute ou d'une poussée de SEP, les incidents indésirables les plus courants dus au daclizumab sont la rhinopharyngite, la céphalée et l'infection des voies respiratoires supérieures, alors que le syndrome d'allure grippale est plus fréquent avec l'interféron bêta 1a dans l'étude DECIDE.

Les incidents indésirables graves sont plus fréquents dans le groupe du daclizumab que dans le groupe de l'interféron bêta 1a ou le groupe du placebo au terme de l'étude (DECIDE : 15 % avec le daclizumab versus 10 % avec l'interféron bêta 1a; SELECT : 7 % avec le daclizumab versus 6 % avec le placebo) une fois exclus les incidents relevant d'une rechute de SEP. Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du daclizumab que dans les groupes de l'interféron bêta 1a et du placebo (DECIDE : 15 % dans le groupe du daclizumab versus 12 % dans le groupe de l'interféron bêta 1a; SELECT : 3 % dans le groupe du daclizumab versus < 1 % avec le placebo).

Dans les deux études, l'élévation des enzymes hépatiques, la dépression, l'infection grave et la lymphadénopathie sont plus fréquentes avec le daclizumab à la dose de 150 mg qu'avec l'interféron bêta 1a ou le placebo.

Dans l'étude DECIDE, on rapporte un décès dans le groupe du daclizumab et quatre dans le groupe de l'interféron bêta 1a; aucun de ces décès n'a été attribué au traitement. Dans l'étude SELECT, on rapporte un décès dans le groupe du daclizumab, considéré comme étant relié au traitement.

Les patients présents au terme des études DECIDE et SELECT étaient admissibles à une phase de prolongation, les études EXTEND (jusqu'à cinq ans) et 202 (SELECTION, 52 semaines). Selon les constatations de l'étude 202, les mesures de l'activité de la SEP, comme le TRA, sont du même ordre dans la phase de prolongation et l'étude SELECT. Chez les patients de cette étude qui ont pris le placebo et qui amorcent le traitement par le daclizumab à la dose de 150 mg dans la phase de prolongation (étude 202), la réduction des mesures de l'activité de la maladie (c.-à-d. le TRA) est manifeste la seconde année. L'étude EXTEND est en cours. L'absence de groupe témoin constitue la principale limite des deux études.

Le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte (CTI) dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité relatives du daclizumab par rapport aux traitements modificateurs de l'évolution de la SEPC offerts actuellement⁵⁰. Le PCEM a recensé une autre CTI (Tramacere et coll.¹⁶) lors de la recherche documentaire complémentaire effectuée dans le cadre de la revue systématique. Selon la CTI transmise par le fabricant, le daclizumab est à l'origine d'une diminution du TRA statistiquement significative par comparaison avec l'interféron bêta 1a à la dose de 30 µg par semaine, de l'interféron bêta 1a à la dose de 44 µg trois fois par semaine, de l'interféron bêta 1b à la dose de 250 µg tous les deux jours, de l'acétate de glatiramère à raison de 20 mg une fois par jour, de l'acétate de glatiramère à la dose de 40 mg trois fois par semaine et du tériflunomide à raison de 14 mg une fois par jour. À l'opposé, Tramacere et ses collègues ne constatent pas de différence statistiquement significative entre le daclizumab et ces médicaments dans la réduction du TRA. La CTI de Tramacere n'inclut que l'étude SELECT; l'étude DECIDE était en cours au moment de cette analyse. L'hétérogénéité clinique importante des essais cliniques couverts et l'incertitude quant à savoir s'il y avait transitivity ou non-transitivity des tests sont des limites importantes des deux CTI. Par conséquent, au vu du degré d'incertitude au sujet de l'estimation de l'effet thérapeutique relatif, les preuves sont insuffisantes pour déterminer s'il y a une différence clinique significative entre le daclizumab et d'autres traitements modificateurs de l'évolution de la SEPC, particulièrement dans la population dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada.

Conclusion

Deux ECR à double insu menés auprès de patients atteints de SEPC démontrent que le daclizumab est associé à un taux de rechute moindre et à un ralentissement de la progression de l'incapacité (soutenu pendant trois mois et six mois) comparativement au placebo et à l'interféron bêta 1a en injection intramusculaire. L'effet du médicament sur le plan des résultats rapportés par les patients, dont la QVLS et l'état fonctionnel, sont incertains. Après le traitement, le nombre de lésions mises en évidence par le gadolinium et de lésions T2 nouvelles ou de taille accrue décelées à l'IRM est statistiquement réduit dans le groupe du daclizumab comparativement aux groupes du placebo ou de l'interféron bêta 1a.

Pour ce qui est de l'innocuité, l'incidence globale des événements indésirables est semblable pour le daclizumab, l'interféron bêta 1a et le placebo; cependant, les incidents indésirables graves sont plus nombreux avec le daclizumab, et relèvent surtout d'infections. En outre, les incidents indésirables hépatiques graves et les troubles cutanés sont plus fréquents avec le daclizumab. L'innocuité relative du daclizumab par rapport à d'autres médicaments employés dans le traitement de la SEPC demeure incertaine en raison de l'absence d'essais cliniques comparatifs directs de longue durée.

Les preuves issues des CTI, insuffisantes et éminemment incertaines, ne permettent pas de déterminer l'efficacité et l'innocuité comparatives du daclizumab et d'autres traitements modificateurs de l'évolution de la SEPC.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	DECIDE		SELECT	
Efficacité				
	DAC 150 mg (N = 919)	IFN bêta 1a 30 µg (N = 922)	DAC 150 mg (N = 201)	PL (N = 196)
TRA ajusté^a				

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZINBRYTA

	DECIDE		SELECT	
TRA (IC à 95 %)	0,216 (0,191 à 0,244)	0,393 (0,353 à 0,438)	0,211 (0,155 à 0,287)	0,458 (0,370 à 0,566)
Rapport de taux (IC à 95 %)	0,550 (0,469 à 0,645)		0,461 (0,318 à 0,668)	
Valeur <i>P</i>	< 0,0001		< 0,0001	
Proportion de patients subissant des rechutes, n (%)				
0	659 (72)	530 (57)	163 (81)	127 (65)
≥ 1	260 (28)	392 (43)	38 (19)	69 (35)
RRI du risque de rechute (IC à 95 %)	0,59 (0,50 à 0,69)		0,45 (0,30 à 0,67)	
Valeur <i>P</i>	< 0,0001		< 0,0001	
Aggravation de l'incapacité confirmée pendant trois mois (hausse du score EDSS)				
Patients avec progression de l'incapacité la semaine 12, n (%)	121 (13)	140 (15)	11 (5)	25 (13)
% estimatif de patients avec progression de l'incapacité	12,0 la semaine 96 16,2 la semaine 144	14,3 la semaine 96 20,3 la semaine 144	5,9 (semaine 52)	13,3 (semaine 52)
RRI (IC à 95 %)	0,84 (0,66 à 1,07)		0,43 (0,21 à 0,88)	
Valeur <i>P</i>	0,1575		0,0211	
Aggravation de l'incapacité pendant six mois (hausse du score EDSS)				
Patients avec progression de l'incapacité la semaine 24, n (%)	80 (9)	99 (11)	5 (2)	21 (11)
% estimatif de patients avec progression de l'incapacité	9,2 la semaine 96 12,7 la semaine 144	12,1 la semaine 96 18,3 la semaine 144	2,6 la semaine 52	11,1 la semaine 52
RRI (IC à 95 %)	0,73 (0,55 à 0,98)		0,24 (0,09 à 0,63)	
Valeur <i>P</i>	0,0332		0,0037	
Score EDSS				
Variation moyenne du score initial (ÉT)	-0,02 (0,698) la semaine 96; -0,03 (0,855) la semaine 144	-0,01 (0,783) la semaine 96; -0,03 (0,922) la semaine 144	-0,08 (0,518)	0,09 (0,710)
Différence entre les groupes (IC à 95 %)	PI		PI	
Valeur <i>P</i>	0,3742 la semaine 96 Valeur <i>P</i> pas indiquée après la semaine 96		0,0102	
Score MSIS-29 des répercussions physiques				
Variation moyenne du score initial (ÉT)	-0,84 (14,16)	1,15 (14,06)	-1,0 (11,80)	3,0 (13,52)
Différence moyenne entre les groupes (IC à 95 %)	-2,09 (-3,32 à -0,86)		-4,27 (-6,76 à -1,78)	
<i>P</i>	0,0008		0,0008	
Écart réduit MSFC				
Variation médiane (25 ^e , 75 ^e percentiles)	0,091 (-0,096 à 0,287)	0,055 (-0,136 à 0,240)	PI	

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZINBRYTA

	DECIDE		SELECT	
Différence moyenne entre les groupes (IC à 95 %)	PI			
Valeur <i>P</i>	0,0007			
Effets néfastes				
N (ensemble évalué)	919	922	208	204
Décès	1	4	1	0
II, n (%)	838 (91)	842 (91)	151 (73)	161 (79)
IIG, n (%)	142 (15)	88 (10)	15 (7)	12 (6)
ACEI, n (%)	64 (7)	66 (7)	6 (3)	2 (< 1)
Effets néfastes notables, n (%)				
Dépression	75 (8)	57 (6)	10 (5)	3 (1)
Hausse SGPT	≥ 3 LSÉN : 87 (9)	≥ 3 LSÉN : 76 (8)	> 3-5 LSÉN : 7 (3)	> 3-5 LSÉN : 6 (3)
Hausse SGPT	> 5 LSÉN : 53 (6)	> 5 LSÉN : 30 (3)	> 5-20 LSÉN : 6 (3)	> 5-20 LSÉN : 1 (< 1)
Hausse SGOT	≥ 3 LSÉN : 63 (7)	≥ 3 LSÉN : 34 (4)	> 3-5 LSÉN : 1 (< 1)	> 3-5 LSÉN : 0
Hausse SGOT	> 5 LSÉN : 37 (4)	> 5 LSÉN : 14 (2)	> 5-20 LSÉN : 5 (2)	> 5-20 LSÉN : 1 (< 1)
Infections graves	40 (4)	15 (2)	6 (3)	0
Lymphadénopathie	47 (5)	7 (< 1)	0	0

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; DAC = daclizumab; EDSS = Expanded Disability Status Scale; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IFN = interféron; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; LSÉN = limite supérieure de l'écart normal; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; MSIS-29 = Multiple Sclerosis Impact Scale-29; n = nombre de patients subissant un incident; N = nombre de patients; *P* = probabilité; PI = pas indiqué; PL = placebo; RRI = rapport des risques instantanés; SGOT = sérum glutamopyruvique transaminase; SGPT = sérum glutamopyruvique transaminase; TRA = taux de rechute annualisé.

^aDans les deux études, DECIDE et SELECT, les différences entre les groupes d'intervention sont comparées selon un modèle de régression binomiale négative ajusté en fonction du nombre de rechutes en trois ans (DECIDE) ou en un an (SELECT) avant l'admission à l'étude, du score EDSS initial et de l'âge. Ajustement également en fonction de l'utilisation antérieure d'IFN bêta 1a dans l'étude DECIDE.