



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

INTERFÉRON BÊTA-1A

(Rebif – EMD Serono Canada Inc.)

Indication : syndrome clinique isolé

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire l'interféron (IFN) bêta-1a sous-cutané (SC) à la dose de 44 µg à la liste des médicaments assurés destinés au traitement du syndrome clinique isolé (SCI).

Motif de la recommandation :

Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu a démontré qu'un traitement avec l'IFN bêta-1a (44 µg SC à raison de trois fois par semaine) permet de retarder significativement le moment de conversion du SCI à la sclérose en plaques (SEP) par rapport au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,48; IC 95 % de 0,31 à 0,73). Cependant, on ne peut établir avec certitude les avantages cliniques de l'IFN bêta-1a dans le traitement du SCI en raison de l'absence d'une démonstration de son impact positif sur la progression vers l'invalidité de longue durée.

Contexte :

Rebif (IFN bêta-1a) est indiqué pour le traitement de patients qui ont éprouvé un épisode de démyélinisation unique, accompagné par un processus inflammatoire et corroboré par une imagerie par résonance magnétique (IRM) anormale révélant des lésions caractéristiques de la SEP, et qui sont donc jugés à risque élevé de développer une SEP cliniquement certaine. La formule de Rebif se résume à la glycoprotéine stérile et purifiée de l'IFN bêta-1a, produite par des techniques d'ADN recombinant, et offerte sous forme de solution pour injection SC.

La dose recommandée pour les patients ayant éprouvé leur premier épisode de démyélinisation est de 44 µg trois fois par semaine par injection SC. La monographie du produit recommande d'administrer 20 % de la dose complète pour les deux premières semaines de traitement, 50 % de la dose complète pour les semaines trois et quatre, et la dose complète à compter de la cinquième semaine.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR sur la formulation d'IFN bêta-1a de Rebif et une critique de l'analyse pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a fait suite à la demande d'observations de patients du PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Essai clinique

On a retenu un essai clinique mené auprès de patients atteints du SCI pour la préparation de l'examen méthodique. L'étude REFLEX (N = 517) était un ECR de phase III, à double insu, à témoin placebo, d'une durée de 24 mois. Les patients ont été répartis aléatoirement dans les groupes suivants : IFN bêta-1a à raison de 44 µg SC trois fois par semaine, IFN bêta-1a à raison de 44 µg SC une fois par semaine, et placebo. Les patients qui ont progressé à la forme cliniquement certaine de la SEP pendant la phase à double insu de l'étude ont été transférés vers un traitement ouvert avec de l'IFN bêta-1a SC à raison de 44 µg trois fois par semaine et suivis afin d'en évaluer l'innocuité.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Du lot, le Comité a tenu compte des paramètres suivants :

- Délai de conversion vers une SEP établie selon les critères de McDonald, soit lorsqu'on considère que la pathologie du patient s'est convertie en SEP sur la foi d'une dissémination spatiale et temporelle fondée sur des données cliniques et sur l'IRM.
 - On a défini la dissémination spatiale comme étant la présence de trois des quatre résultats d'IRM suivant : lésion révélée par le gadolinium, neuf lésions T2 et au moins trois lésions périventriculaires.
 - On a défini la dissémination temporelle comme étant la détection de lésions révélées par le gadolinium au moins trois mois après le premier épisode clinique, si ceux-ci ne coïncident pas avec le site du premier épisode; ou la détection d'une nouvelle lésion T2 à tout moment tel que révélée par comparaison à une imagerie de référence réalisée au moins 30 jours après le premier épisode clinique.
- Invalidité – mesurées sur l'échelle « Expanded Disability Status Scale » (EDSS), une échelle ordinaire (de 0 à 10) employée pour mesurer l'invalidité en lien avec la SEP en considérant huit systèmes fonctionnels : pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensoriel, intestinal, urinaire, cérébral total, et cérébral mental.
- Délai de conversion vers une SEP cliniquement certaine – suppose soit un second épisode clinique révélateur d'une SEP, soit une augmentation ininterrompue ($\geq 1,5$ point) du score EDSS pendant au moins trois mois.
- Récidives – suppose l'apparition ou la dégradation d'un symptôme neurologique, en l'absence de fièvre, qui dure au moins 24 h et qui s'accompagne d'un changement objectif du système fonctionnel connexe, et qui est précédée par au moins 30 jours de stabilité ou d'amélioration clinique.
- Résultats d'IRM – reflète un changement du nombre ou du volume des lésions.
- Qualité de vie liée à la santé – mesurée par le questionnaire « European Quality of Life-5 Dimensions » (EQ-5D).

Le critère d'évaluation principal de l'étude REFLEX était le délai entre la randomisation et la SEP d'après les critères de McDonald.

Résultats

Le CCEM a centré ses discussions sur la posologie de l'IFN bêta-1a recommandée dans la monographie du produit pour le traitement du SCI (c.-à-d. 44 µg trois fois par semaine).

Efficacité

- Par rapport au placebo, l'IFN bêta-1a a permis de retarder significativement la conversion à la SEP cliniquement certaine (RRI de 0,48; IC 95 % de 0,31 à 0,73) et à la SEP selon les critères de McDonald (RRI de 0,49; IC 95 % de 0,38 à 0,64).
- La probabilité de conversion à la SEP cliniquement certaine était respectivement de 0,21 et de 0,38 pour le groupe IFN bêta-1a et placebo. La probabilité de conversion à la SEP selon les critères de McDonald était de 0,62 pour le groupe IFN bêta-1a et de 0,76 pour le groupe placebo.
- L'écart moyen du score EDSS par rapport à la valeur de départ était supérieur, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe IFN bêta-1a comparativement au placebo (0,8 contre 5,0; $P < 0,001$) et le nombre cumulatif moyen des nouvelles lésions T2 était plus petit dans le groupe IFN bêta-1a que dans le groupe placebo (2,7 contre 6,7; $P < 0,001$).
- On n'a pas observé de différence apparente entre l'IFN bêta-1a et le placebo quant à la qualité de vie liée à la santé, telle que mesurée par l'EQ-5D.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Une proportion plus élevée de patients du groupe placebo a signalé au moins un événement indésirable grave par rapport au groupe IFN bêta-1a (7,0 % contre 3,5 %). Les événements indésirables graves les plus courants dans le groupe IFN bêta-1a étaient des infections et des infestations (1,8 %).
- La proportion des patients ayant signalé au moins un événement indésirable était de 87 % dans le groupe IFN bêta-1a et de 78 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables les plus courants dans le groupe IFN bêta-1a étaient des symptômes grippaux (54 %), une rougeur au site d'infection (29 %), et des céphalées (27 %).
- L'abandon en raison d'événements indésirables a été signalé chez 2,9 % des patients du groupe IFN bêta-1a et dans 3,5 % du groupe placebo. Les raisons les plus courantes à l'origine des abandons étaient des troubles psychiatriques (1,2 %) et des troubles d'ordre général ou des problèmes au site d'administration (1,2 %).

Cout et rentabilité

Le fabricant a procédé à une analyse cout-utilité comparant l'IFN bêta-1a à raison de 44 µg trois fois par semaine à une absence de traitement, chez des patients atteints de SCI, qui s'inscrivait dans un horizon temporel correspondant à la vie entière (50 ans). Les critères de 2005 de McDonald ont été employés pour définir la conversion vers la SEP; certaines analyses de scénarios se sont appuyés sur les critères de Poser. Le modèle de Markov était composé d'états de santé qui simulaient le spectre pathologique allant de la SCI à la SEP, et simulait leur aggravation avec le temps, pour la vie entière. Le modèle comportait les états suivants : SCI traité, SCI non traité, SEP cyclique notée sur l'échelle EDSS, SEP progressive secondaire, et mort. À l'intérieur de chaque cycle annuel de Markov, les patients atteints de SCI sont demeurés stables et traités, ont évolué vers une SEP cyclique (conversion établie par les critères de McDonald ou de Poser), ou ont cessé le traitement. Les patients ayant mis un terme au traitement présentaient un risque plus élevé de progresser vers la SEP que ceux sous traitement. Une fois les patients convertis à la SEP cyclique, chaque cycle du modèle pouvait les voir passer à un score EDSS inférieur, égal, ou supérieur (reflétant donc une aggravation), ou évoluer vers une SEP secondaire progressive. Dans les cas typiques, on a postulé que les

patients ayant un score supérieur à 7 sur l'échelle EDSS ou atteints d'une SEP secondaire progressive abandonnaient le traitement.

L'impact du traitement a été modélisé en modulant les RRI selon le taux basal de conversion du SCI à la SEP cyclique déduit du groupe placebo de l'étude REFLEX. Les probabilités de transition liées à la conversion en SEP ont été tirées du groupe placebo de l'étude REFLEX (1^{ère} et 2^e année) et REFLEXION (3^e année). Des techniques paramétrées ont permis de moduler le risque basal de conversion avec le temps et ont été employées pour extrapoler le risque d'évolution vers la SEP cyclique au-delà de trois ans. Lorsque l'état des patients ne s'améliorait pas (en vertu de l'échelle d'EDSS), l'évolution naturelle de la SEP a été tracée en se fondant sur la série de données ayant trait à l'histoire naturelle de la SEP de London, Ontario.

En se fondant sur les critères de la SEP de McDonald, le fabricant a affirmé que le cout différentiel par année de vie pondérée par la qualité (QALY) de l'IFN bêta-1a était de 66 139 \$ lorsque comparé au placebo, du point de vue du payeur. Selon l'analyse réalisée par le PCEM, qui ne tenait pas compte des couts de soins informels du point de vue du payeur, le rapport cout-utilité supplémentaire (RCUS) de l'IFN bêta-1a était de 78 716 \$ (critères de McDonald) ou de 64 017 \$ (critères de Poser) par QALY. Lorsqu'on a analysé le niveau d'incertitude lié au RRI d'évolution d'un SCI à la SEP à l'intérieur d'une fourchette plausible, le RCUS a grimpé à 122 819 \$ (critères de McDonald) et 123 637 \$ (critères de Poser) par QALY. L'incertitude plane quant à la manière dont la diminution du risque d'évolution d'un SCI à la SEP, tel que démontré dans les études à court terme, se traduirait par des différences d'importance clinique de la qualité de vie et de la survie au fil du temps. Si les différences extrapolées de la qualité de vie et de la survie inscrites dans un cadre temporel élargi (> 5 ans) s'avèreraient mitigées ou ne se concrétisaient pas, le RCUS s'en trouverait considérablement augmenté. Si le pourcentage des patients évoluant vers une SEP était de 90 % (contre 95 % dans le modèle suivant les critères de McDonald), le RCUS grimperait à 117 459 \$ par QALY.

Le cout annuel de l'IFN bêta-1a SC à raison de 44 µg trois fois par semaine est de 23 019 \$, ce qui place le produit au-dessus de l'acétate de glatiramère (16 241 \$), de l'IFN bêta-1a intramusculaire à raison de 30 µg par semaine (20 541 \$) et de l'IFN bêta-1b (18 133 \$ à 20 075 \$).

Autre sujet de discussion :

Le Comité a souligné qu'il n'y avait pas de preuves permettant de croire que l'IFN bêta-1a SC 44 µg serait supérieur aux autres produits moins dispendieux indiqués pour le traitement du SCI.

Lacunes de la recherche :

Le Comité a souligné l'absence d'études comparant l'IFN bêta-1a SC 44 µg à d'autres options thérapeutiques approuvées au Canada contre le SCI.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 17 juillet 2013

Membres absents :

Aucun

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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.