



RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE (Copaxone – Teva Pharmaceutical Industries Ltd.) Indication : syndrome clinique isolé

Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le glatiramère à la liste des médicaments couverts par les régimes d'assurance-médicaments.

Motifs de la recommandation

1. Tous les patients qui souffrent du syndrome clinique isolé (SCI) ne seront pas diagnostiqués par la suite avec la sclérose en plaques (SEP). Certains d'entre eux suivront un traitement au glatiramère, peut-être pour une période indéfinie et sans en retirer un bénéfice clinique, le tout pour un coût annuel de 15 700 \$.
2. Le CCCEM a tenu compte des résultats d'une étude méthodique qui portait sur un essai contrôlé randomisé qui compare le glatiramère au placebo chez les patients qui souffrent du SCI. Dans cet essai, la période jusqu'à ce qu'on pose un diagnostic clinique et définitif de SEP, selon les critères de Poser, est plus longue dans le cas des patients au glatiramère que dans le groupe placebo. Cependant, l'effet bénéfique du glatiramère pour arrêter la progression du handicap n'est pas démontré.

À souligner

1. Il se peut qu'à la suite des motifs de la recommandation du CCCEM, les régimes d'assurance médicaments qui passent en revue les thérapies du syndrome isolé clinique révisent leurs critères d'inscription.

Contexte

Selon Santé Canada, le glatiramère est indiqué si les patients s'ils ont eu une première poussée de démyélinisation, s'ils ont montré des anomalies lors des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et si, une fois les autres diagnostics écartés, ils sont considérés à risque pour développer la sclérose en plaques cliniquement définie (SEP CD). On dit de ces patients qu'ils ont le SCI. Le glatiramère est aussi indiqué par Santé Canada dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente. La recommandation vise surtout le SCI.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 16 septembre 2009, réexamen du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 novembre 2009

© ACMTS, 2009

Le glatiramère est offert en flacons à usage unique de 20 mg ou en préparation injectable. La dose recommandée pour le SCI est de 20 mg, administrée par voie sous-cutanée une fois par jour.

Synthèse des constatations du CCCEM

Le CCCEM a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments : une étude méthodique des essais contrôlés randomisés à double insu portant sur le glatiramère chez les patients souffrants de SCI et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essai clinique

Il faut mentionner un essai qui satisfait aux critères d'inclusion de l'étude méthodique par le PCEM, PreCISe, commandité par le fabricant, contrôlé au placebo, à double insu et randomisé. L'essai porte sur 481 patients avec SCI, qui s'injectent eux-mêmes du placebo ou du glatiramère par voie sous-cutanée chaque jour. Ces patients faisaient partie de l'essai s'ils avaient eu, dans les 90 jours précédents, un seul épisode clinique neurologique avec présentation unifocale, et si leurs examens IRM suggéraient la SEP, c'est-à-dire s'ils avaient ≥ 2 lésions T2. Ces patients étaient considérés comme étant très à risque de SEP.

L'étape randomisée, contrôlée par le placebo et à double insu devait durer au plus trois ans. Une étape supplémentaire ouverte était prévue pour prolonger l'essai avec deux ans (la durée de l'essai était de cinq ans en tout). À la lumière des résultats de l'analyse intérimaire prévue et à la suite de la recommandation du comité de suivi des données, l'étape de l'essai contrôlée par le placebo a été arrêtée prématurément et tous les patients ont commencé une thérapie de glatiramère avec un étiquetage en clair. Ces patients continuent d'être suivis. Au moment de l'analyse intérimaire, 226 patients, soit 47 % de la population étudiée (96 sur glatiramère et 130 sur placebo), avaient terminé l'étape contrôlée par le placebo, que ce soit parce que leur état a progressé vers la SEPCD, soit parce qu'ils ont terminé trois ans de traitement. Le résultat éventuel, pour une grande proportion de patients, reste inconnu, parce que l'essai s'est arrêté plus tôt que prévu en fonction des résultats de l'analyse intérimaire.

Dans le groupe glatiramère on constatait plus de retraits du traitement que dans le groupe placebo (16% contre 10%). Le manque des données était compensé par une démarche visant à projeter la dernière observation, mais cela pouvait fausser les résultats. Malgré l'ouverture de l'essai, on constate souvent des réactions du site d'injection de glatiramère, ce qui a levé l'aveugle pour les patients et les chercheurs. L'efficacité de l'ouverture de PreCISe n'a pas été évaluée.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de PreCISe était le temps de progression vers la SEPCD, comme diagnostiqué selon les critères Poser. Ce temps était défini comme la période depuis de randomisation jusqu'au second événement clinique neurologique qui correspond à la définition du SEPCD.

Le CCCEM a en plus discuté des critères de jugement suivant qui font partie de l'étude méthodique du PCEM : proportion de patients dont l'état progresse à la SEPCD, changements dans le handicap et événements indésirables.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 16 septembre 2009, réexamen du CCCEM – le 18 novembre 2009

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 25 novembre 2009

© ACMTS, 2009

Le handicap, tel que mesuré par l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS), n'était pas un critère de jugement à priori du PreCISe et l'on ne disposait pas de données concernant le handicap et associés à la déficience cognitive ou à la fatigue. De plus, la qualité de vie et les hospitalisations n'étaient pas mesurées dans l'essai PreCISe.

Résultats

Efficacité clinique

- Le critère de jugement principal était le temps de progression à la SEPCD : comparé au placebo, le passage du groupe glatiramère vers la SEPCD se fait beaucoup plus lentement, du point de vue statistique aussi : 722 jours contre 336 jours (le rapport aléatoire est de 0,55 ; l'intervalle de confiance [IC] est de 95 % allant de 0,40 à 0,77 et $P = 0,0005$). L'analyse intérimaire a constaté que moins que 50 % des patients traités au glatiramère progressent vers la SEPCD, ce qui montre que le résultat de traitement reste inconnu pour une grande proportion de patients.
- Une proportion statistiquement moindre de patients traités au glatiramère, comparés à ceux du groupe placebo, ont été diagnostiqués avec la SEPCD (25 % contre 43 %, risque relatif de 0,58 ; IC de 95 % allant de 0,44 à 0,75, $P < 0,0001$). Dès que ces patients sont atteints de SEPCD, ils feront partie de l'essai prolongé à structure ouverte.
- Dans l'analyse post hoc du fabricant, le temps jusqu'au handicap était défini comme la période pendant laquelle les scores d'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS) ont empiré par un point au moins et cela a continué pendant deux mesures consécutives espacées au moins par trois ou six mois. En reconnaissant les restrictions de ces résultats générés par les analyses post hoc, on a observé que la période avant le handicap était similaire entre les groupes placebo et glatiramère. De plus, en trois mois, le score EDSS avait empiré d'un point chez 20 % des patients au glatiramère et chez 19 % des patients au placebo. Les scores EDSS reflètent surtout les handicaps de la mobilité et de la fonction motrice.

Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)

- Les effets indésirables sérieux et les événements graves dans les groupes placebo et glatiramère sont comparables. Les effets indésirables les plus communs qu'on associe au glatiramère sont les réactions sur le site d'injection, les dyspnées et les bouffées vasomotrices.
- Les patients au glatiramère rapportent plus d'érythèmes, des indurations, des irritations, des douleurs, des prurits et des gonflements au site d'injection.
- Les retraits pour cause d'effets indésirables sont plus dans le groupe glatiramère que dans le groupe placebo (6% contre 2 %, $P = 0,03$).

Coût et rapport coût-efficacité

Le fabricant a présenté une analyse minimisant les coûts dans laquelle il assume que les traitements du SCI de CIS par glatiramère, par interféron beta-1a (Avonex) et par interféron beta-1b (Betaseron) sont similaires en ce qui a trait à l'efficacité clinique, à l'innocuité et à la tolérabilité. Il n'y a pas d'essais cliniques randomisés comparatifs entre les interférons et le glatiramère. D'autre part, l'analyse du fabricant était basée sur la comparaison indirecte des essais contrôlés par le placebo pour chacun de ces traitements. Le coût hebdomadaire du traitement au glatiramère est de 302 \$, ce qui est moins que le traitement de comparaison avec interféron beta-1a (Avonex, 374 \$ et Rebif, de 374 à 456 \$) et avec interféron beta-1b (Betaseron, 394 \$).

Compte tenu du fait que le CCCEM considère l'effet du glatiramère incertain en ce qui concerne le handicap, il ne peut pas déterminer si le glatiramère est rentable pour le SCI.

Autres observations

- Les membres du CCCEM ont discuté de la pertinence du temps, en tant que résultats, pour poser un diagnostic de SEPCD. Selon eux, l'effet du traitement à long terme est un meilleur indicateur des résultats. On ne connaît pas les effets à long terme sur le handicap que pourrait avoir le fait de retarder une seconde poussée clinique, comme cela est requis pour diagnostiquer la SEPCD selon les critères Poser.
- Les membres du CCCEM ont noté que des études à long terme, telles que BENEFIT et CHAMP/CHAMPIONS, dont les données portent sur une période allant à 5 ans, peuvent évaluer l'effet des interférons dans le traitement du SCI. Ces études ne montrent pas comment le fait de commencer le traitement tôt, peut avoir un effet sur le handicap, tel que mesuré par l'EDSS.
- Le CCCEM discute des différents critères de diagnostic de SEP. Selon les critères Poser, le diagnostic se base sur deux poussées cliniques séparées, alors que les critères révisés de McDonald basent le plus souvent le diagnostic sur une poussée clinique et sur des changements dans les résultats des examens de l'IRM à un autre moment. Ces critères permettront de poser un diagnostic de SEP plus tôt que les critères Poser et leur pertinence clinique est plus grande au Canada, où une grande proportion de patients seront évalués et suivis dans des centres avec IRM.
- Tous les patients avec SCI ne seront pas diagnostiqués avec SEP par la suite. Ainsi, il y aura des patients qui seront indéfiniment traités pour leur SCI et n'en retireront pas d'avantages. Les estimations sur dix ans, en ce qui concerne la progression vers la SEPCD, pour les patients qui ont le SCI ou dont les résultats d'IRM présentent des anomalies, vont de 56 % à 83 %.

Membres du CCCEM participants

Le 16 septembre 2009 : D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, M. John Deven, D^r Michael Evans, D^r Alan Forster, D^r Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^{re} Lindsay Nicolle et D^{re} Kelly Zarnke.

Le 18 novembre 2009 : D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^r Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^r Yvonne Shevchuk et D^{re} Kelly Zarnke.

Membres du CCCEM absents

Le 16 septembre 2009 : D^{re} Yvonne Shevchuk.

Le 18 novembre 2009 : D^r Michael Allan, D^{re} Lindsay Nicolle.

Conflits d'intérêts

Un des membres du CCCEM rapporte un conflit d'intérêts et il n'a pas participé au vote.

Sur ce document

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments couverts à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Les examens cliniques et pharmaco économiques sont basés sur les renseignements publiés et sur les renseignements non publiés dont le CCCEM disposait jusqu'au moment de la recommandation. L'ACMTS publiera sur son site Web un aperçu de ces examens et une version en langage clair.

Le fabricant a examiné ce document et il n'a pas demandé qu'on enlève les renseignements confidentiels en vertu des lignes directrices sur la confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.