

GLATECT^{MC} – Sclérose en plaques de forme rémittente

Avis transmis au ministre en mars 2018

Marque de commerce : Glatect

Dénomination commune : Glatiramère (acétate de)

Fabricant: Phmscience

Forme: Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur: 20 mg/ml (1 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Glatect^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Les indications reconnues pour le paiement sont les mêmes que celles du glatiramère (acétate de).

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Glatect^{MC} est un médicament complexe non biologique ultérieur du glatiramère, un agent immunomodulateur, dont le produit de référence est Copaxone^{MC}. Glatect^{MC} est approuvé pour le traitement des patients ambulatoires atteints de SEP rémittente, y compris les patients qui ont présenté un seul événement démyélinisant et qui ont des lésions typiques de la SEP à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale: pour réduire la fréquence des poussées cliniques et pour réduire le nombre et le volume des lésions cérébrales actives détectées par IRM cérébrale. Copaxone^{MC} est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de Glatect^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Au moment d'évaluer le présent dossier, il n'existe pas de directives réglementaires au Canada pour l'homologation des médicaments complexes non biologiques ultérieurs, dont fait partie Glatect^{MC}. Ce dernier a donc été autorisé pour commercialisation, notamment à la suite de l'évaluation de données de qualité portant sur les propriétés physico-chimiques, l'activité biologique et le profil immunogène de Glatect^{MC} comparativement à celles du produit novateur, en plus de données cliniques d'efficacité et d'innocuité.

Par conséquent, l'INESSS s'est penché sur les éléments suivants afin d'évaluer la valeur thérapeutique de Glatect^{MC} :

- les données de caractérisation qui soutiennent la similarité de Glatect^{MC} avec son produit de référence (données non publiées)
- les données cliniques comparatives de l'essai d'équivalence GATE (Cohen 2015) et de sa phase de prolongation (Selmaj 2017).

Données de caractérisation

Des données de caractérisation non publiées ont été revues afin d'apprécier les différences pouvant exister entre le médicament ultérieur du glatiramère et son produit de référence. Ces données incluent la caractérisation de la structure moléculaire, des propriétés physico-chimiques et de l'activité biologique des deux produits. Bien que certaines différences aient été observées, elles s'avèrent non significatives ou sont jugées sans effet important sur l'activité de Glatect^{MC} in vitro. L'exercice de caractérisation effectué selon une approche orthogonale est rigoureux, et ce, malgré les limites inhérentes à la caractérisation du glatiramère.

Données cliniques comparatives

L'étude GATE est un essai d'équivalence de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de neuf mois. Elle a pour but de démontrer que l'efficacité et l'innocuité de Glatect^{MC} sont comparables à celles de Copaxone^{™C} de source européenne. Les patients inclus sont des adultes de 55 ans ou moins, atteints de SEP de forme rémittente diagnostiquée selon les critères révisés de McDonald (2010). Ils devaient avoir subi au moins une poussée dans l'année avant l'inclusion et présenter un score de 5,5 ou moins sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). De plus, ils devaient présenter au moins une lésion rehaussée par le gadolinium en T1 à l'IRM cérébrale et n'avoir jamais été traités au glatiramère. Les patients ont été répartis en trois groupes selon un ratio 4,3:4,3:1, pour recevoir une dose de 20 mg de Glatect^{MC}, de Copaxone^{MC} ou d'un placebo par voie sous-cutanée une fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal est le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 durant les mois 7 à 9. Selon l'analyse séquentielle prévue, l'efficacité combinée de Glatect^{MC} et de Copaxone^{MC} sur le paramètre d'évaluation principal doit être supérieure à celle du placebo. Il est ensuite convenu que l'équivalence entre les traitements actifs est démontrée si l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du ratio entre les groupes se situe entre 0,727 et 1,375. Les principaux résultats obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats de l'étude GATE (Cohen 2015)

Paramètre d'évaluation	Glatect ^{™c} (n = 353)	Copaxone [™] (n = 357)	Placebo (n = 84)
Nombre moyen estimé de lésions rehaussées au gadolinium en T1 pour les traitements actifs combinés et pour le placebo durant les mois 7 à 9 ^a	0,40 p < 0,001 ^b		0,82
Nombre moyen estimé de lésions rehaussées au gadolinium en T1 pour chaque traitement actif durant les mois 7 à 9 ^a	0,45	0,41	S.O.
Ratio (IC95 %)	1,095 (0,883 à 1,360) ^c	S.O.	s.o.
Taux annualisé de poussées ^d	0,31	0,40	0,38
Changement moyen estimé à l'EDSS ^e	-0,11	-0,08	-0,02

EDSS: Expanded Disability Status Scale; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; s.o.: Sans objet.

- Nombre cumulatif de lésions nouvelles et de lésions persistantes.
- Valeur p entre la moyenne estimée combinée de Glatect^{MC} et Copaxone^{MC}, comparativement à celle du placebo. Correspond au ratio des moyennes estimées de Glatect^{MC} par rapport à Copaxone^{MC}.
- Taux estimés basés sur les poussées confirmées. Une poussée est définie par des symptômes neurologiques nouveaux ou récurrents, sans fièvre ou infection, d'une durée d'au moins 24 heures. De plus, elle doit être accompagnée de nouveaux changements neurologiques confirmés par un neurologue.
- Résultat à 9 mois par rapport à la valeur initiale. L'EDSS est une échelle de 0 à 10 qui mesure la progression de l'incapacité liée à la maladie. Un score élevé reflète un degré d'incapacité plus important. La progression est définie par une augmentation de ce score d'au moins 1 point, si le score initial est ≥ 1 point ou d'au moins 1,5 point s'il est de 0.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre important de sujets, la répartition aléatoire est adéquate et il y a peu de pertes au suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont comparables entre les groupes : la majorité est constituée de femmes d'environ 33 ans et leurs premiers symptômes de SEP sont apparus il y a près de 6 ans. Leur nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium en T1 varie de 2,5 à 2,8, leur nombre moyen de poussées durant les deux années précédant le début de l'étude est de 1,9 et le score moyen à l'EDSS est de 2,7. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent en raison de l'objectif de cette étude. En effet, bien que le paramètre d'évaluation principal pour les nouveaux traitements de SEP soit habituellement le taux annualisé de poussées, de récentes méta-analyses (Sormani 2009, Sormani et Bruzzi 2013) ont montré une bonne corrélation entre ce dernier et les résultats d'imagerie chez les patients atteints de SEP de forme rémittente.
- Le choix de la formulation européenne de Copaxone^{MC} comme produit de référence est approprié puisque sa similitude avec Copaxone[™] de source canadienne est documentée adéquatement.
- La durée de l'étude est courte. Toutefois, elle est en accord avec le devis de l'étude de Comi 2001 qui a servi de modèle pour l'étude GATE.
- La marge d'équivalence sélectionnée a été justifiée scientifiquement et est jugée acceptable.

Les résultats montrent que les traitements actifs sont supérieurs au placebo pour ce qui est du nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium en T1 durant les mois 7 à 9, ce qui confirme la sensibilité de l'étude. De plus, Glatect^{™c} présente une efficacité équivalente à celle de Copaxone^{™c} pour ce même

paramètre puisque l'IC95 % du ratio entre les groupes est compris dans la marge d'équivalence prédéfinie. Les résultats de l'analyse sur la population *per protocole* confirment aussi l'équivalence entre les traitements pour cet objectif. Concernant les paramètres cliniques, l'étude GATE ne possède ni le devis ni la puissance pour démontrer une réduction du taux annualisé de poussées ou un changement sur la progression de l'incapacité.

Par ailleurs, à la fin de l'étude GATE, tous les patients avaient la possibilité d'être inclus dans une phase de prolongation à devis ouvert d'une durée de 15 mois, afin de recevoir une dose sous-cutanée de 20 mg de Glatect^{MC} une fois par jour (Selmaj 2017). Cette phase a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prolongé avec Glatect^{MC}. Les résultats de cette étude, de faible niveau de preuves, indiquent que l'efficacité de Glatect^{MC} semble se maintenir durant son utilisation à long terme ainsi que lors d'un transfert du médicament novateur à Glatect^{MC}. En raison de l'absence d'un groupe de patients poursuivant le médicament de référence, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur l'efficacité comparative entre les deux traitements lorsque des patients traités avec Copaxone^{MC} sont transférés à Glatect^{MC}. Toutefois, rien n'indique que les bénéfices cliniques du produit ultérieur du glatiramère seraient différents de ceux du produit novateur lorsqu'il est utilisé chez des patients qui ont été traités avec Copaxone^{MC}.

Innocuité

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables observés sont ceux attendus avec le glatiramère. Les réactions au site d'injection ont été rapportées dans des proportions semblables chez les patients recevant Glatect^{MC} (16,4 %) et Copaxone^{MC} (17,4 %). Il en est de même pour la douleur au site d'injection (3,1 % contre 3,6 %). Aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence durant la phase de prolongation de l'étude. Concernant l'immunogénicité, les résultats de la phase à double insu montrent que les niveaux d'anticorps antimédicament sont comparables entre les groupes Glatect^{MC} et Copaxone^{MC}. De plus, aucun changement dans l'immunogénicité n'a été observé chez les patients transférés de Copaxone^{MC} à Glatect^{MC} pendant la phase de prolongation. En somme, l'INESSS est d'avis que les profils d'innocuité et d'immunogénicité sont semblables entre les deux produits.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Glatect^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente.

Motifs de la position unanime

- Les données de caractérisation comparatives entre Glatect^{MC} et Copaxone^{MC} sont jugées satisfaisantes compte tenu des limites inhérentes à la caractérisation d'un tel produit.
- Les résultats d'une étude clinique comparative de bonne qualité méthodologique montrent que Glatect^{MC} possède une efficacité jugée équivalente à celle de Copaxone^{MC} pour ce qui est de son effet sur le nombre de lésions rehaussées au gadolinium en T1.
- Le profil d'innocuité et l'immunogénicité du produit ultérieur du glatiramère sont semblables à ceux du produit novateur.
- À la lumière des données évaluées, rien n'indique que les bénéfices cliniques de Glatect^{MC} seraient différents de ceux de Copaxone^{MC}.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 20 mg de Glatect^{MC} est de 37,82 \$. En considérant une administration une fois par jour, son coût annuel de traitement est de 13 805 \$, ce qui est inférieur à celui de Copaxone^{MC} (15 768 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Glatect^{MC} à Copaxone^{MC} sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires. Il est estimé que le coût de traitement annuel de Glatect^{MC} (\$) est que celui de Copaxone^{MC} (\$) pour le traitement de la SEP de forme rémittente.

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisque rien ne porte à croire que ces formulations de glatiramère puissent avoir une efficacité et une innocuité différentielles. Par conséquent, le produit à l'étude serait efficient.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Le fabricant de Glatect^{MC} a prévu la mise en place d'un programme de soutien aux patients semblable à celui qui est offert avec Copaxone^{MC}. Le développement de tels programmes financés par l'industrie pharmaceutique comporte un certain risque pour le système public de soins. Le maintien de ces programmes privés, qui incluent souvent les services d'infirmières attitrées, est étroitement lié à la vente du médicament qui en a motivé la mise en place. Dans l'éventualité où l'un des produits perdrait une part de marché significative, l'on craint que les services offerts aux patients diminuent. Par ailleurs, de telles pratiques fidélisent la clientèle à un médicament et rendent plus difficile l'acceptation d'un changement de traitement par le patient. Finalement, dans un contexte où la gestion de ces programmes est effectuée par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques.

Analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire présenté par le fabricant est basé sur des données de facturation du glatiramère. Dans cette analyse, il est supposé que :

- ordonnances de Copaxone^{MC} auraient été remboursées par la RAMQ en 2017 pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Parmi ces dernières,
 ■ % l'auraient été pour de nouveaux patients.
- Le nombre d'ordonnances de glatiramère diminuerait annuellement; l'arrivée du nouveau produit ne modifierait pas cette tendance.
- Le taux d'abandon du glatiramère serait de % durant la première année d'utilisation et de % durant chacune des années subséquentes.

Sur cette base, le fabricant estime que l'inscription de Glatect[™] génèrerait des économies de \$\ \$\ \\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années.

La Loi visant à accroître les pouvoirs de la RAMQ et à encadrer les pratiques commerciales en matière de médicaments (Loi 92) a été sanctionnée le 7 décembre 2016. Cette loi permet, entre autres, au ministre de suspendre la couverture d'un médicament lorsqu'un produit concurrent fait l'objet d'une entente d'inscription, ce qui pourrait être le cas ici avec Glatect^{MC}.

À cette fin, l'INESSS quantifie les économies associées à l'usage de Glatect^{MC} selon deux scénarios évalués sur un horizon temporel de trois ans :

- Scénario A : Mesure administrative qui permet le remboursement de Copaxone^{MC} seulement chez les personnes qui l'ont reçu avant l'inscription de Glatect^{MC}. L'administration de ce dernier serait limitée aux patients n'ayant jamais été traités avec Copaxone^{MC}. Ce scénario correspondrait également à l'application de la Loi 92, laquelle suspendrait la couverture de Copaxone^{MC} pour tous les nouveaux patients.
- Scénario B: Application de la règle du prix le plus bas (PPB) lors de l'inscription de Glatect^{MC}. Les nouveaux utilisateurs de glatiramère prendraient Glatect^{MC} et ceux déjà traités avec Copaxone^{MC} devraient débourser la différence de coût entre ce dernier et son produit ultérieur s'ils souhaitent continuer de le prendre, puisqu'il est supposé que la méthode du PPB s'appliquerait à tous.

Ensuite, les changements apportés par l'INESSS qui ont le plus d'effets sont les suivants :

- Le nombre d'ordonnances serait plus faible. De fait, selon les données de facturation de la RAMQ pour l'année 2017, ce nombre serait plutôt de 5 753. De ce dernier, environ 12 % seraient attribuables à de nouveaux utilisateurs.
- Pour le scénario A, le nombre d'ordonnances de Glatect^{MC} serait de 591, 1 252 et 1 661 au cours des 3 premières années suivant son inscription. Ces ordonnances, inférieures à celles estimées par le fabricant, sont extrapolées à partir des données de facturation de la RAMQ du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2017, pour les patients n'ayant jamais reçu Copaxone^{MC}. Cette modification réduit les économies anticipées.
- Pour le scénario B, l'application de la méthode du PPB à l'ensemble des ordonnances augmente considérablement les économies estimées par le fabricant.

Impacts budgétaires de l'inscription de Glatect^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
SCÉNARIO A : MESURE ADM	IINISTRATIVE PERMETTAN	T LE REMBOURSEMENT I	DE COPAXONE ^{MC} CHEZ	LES PERSONNES
DÉJÀ TRAITÉES AVEC CE PROI	DUIT			
IMPACT BRUT ^a				
RAMQ	670 057 \$	1 420 080 \$	1 884 355 \$	3 974 492 \$
Nombre d'ordonnances	591	1 252	1 661	3 504
IMPACT NET ^b				
RAMQ	-95 285 \$	-201 942 \$	-267 964 \$	-565 191 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-625 544 \$
SCÉNARIO B : APPLICATION	DE LA RÈGLE DU PRIX LE P	LUS BAS LORS DE L'INSCI	RIPTION DE GLATECT ^{MC}	
IMPACT BRUT ^a				
RAMQ	6 002 877 \$	5 682 129 \$	5 361 380 \$	17 046 386 \$
Nombre d'ordonnances	5 291	5 008	4 725	15 024
IMPACT NET ^b	•	•		•
RAMQ	-853 636 \$	-808 024 \$	-762 412 \$	-2 424 072 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-2 730 037 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont réalisées en utilisant une autre méthode de projection du nombre d'ordonnances.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 565 000 \$ seraient à prévoir pour les trois premières années avec une mesure administrative permettant le remboursement de Copaxone^{MC} uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription. Dans un contexte où est considérée l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Glatect^{MC}, les économies associées à l'usage de Glatect^{MC} seraient plutôt d'environ 2,4 M\$ durant trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Glatect^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les données analysées permettent de confirmer que l'efficacité et l'innocuité de Glatect^{MC} sont similaires à celles de son produit de référence pour le traitement de la SEP de forme rémittente.
- De plus, rien n'indique que les bénéfices cliniques ainsi que les profils d'innocuité et d'immunogénicité de Glatect^{MC} seraient différents de ceux de Copaxone^{MC} lorsqu'il est utilisé chez des patients qui ont été traités avec le produit novateur.
- Le coût de traitement de Glatect^{MC} est légèrement inférieur à celui de Copaxone^{MC}, et ce,

- pour une efficacité et une innocuité jugées comparables.
- Dans un contexte où une mesure administrative permettant le remboursement de Copaxone^{MC} uniquement chez les personnes l'ayant reçu avant l'inscription de Glatect^{MC} serait considérée, les économies associées à l'usage de Glatect^{MC} seraient d'environ 565 000 \$ au cours des trois premières années. Advenant l'application de la règle du PPB lors de l'inscription de Glatect^{MC}, les économies à prévoir seraient plutôt d'environ 2,4 M\$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Cohen J, Belova A, Selmaj K, et coll. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA Neurol 2015;72(12):1433-41.
- Comi G, Filippi M et Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian glatiramer acetate study group. Ann Neurol 2001;49(3):290-7.
- **Selmaj K, Barkhof F, Belova AN, et coll.** Switching from branded to generic glatiramer acetate: 15-month GATE trial extension results. Mult Scler 2017;23(14):1909-17.
- **Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et coll.** Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. Ann Neurol 2009;65(3):268-75.
- **Sormani MP et Bruzzi P.** MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Neurol 2013;12(7):669-76.

Note: D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.