

REBIF^{MC} – Syndrome cliniquement isolé (première poussée de démyélinisation)

JUIN 2013

Marque de commerce : Rebif

Dénomination commune : Interféron bêta-1a

Fabricant : Serono

Formes : Solution injectable sous-cutanée et solution injectable sous-cutanée en seringue

Teneurs : 22 mcg/0,5 ml (1,5 ml), 44 mcg/0,5 ml (1,5 ml) et 22 mcg (6 MUI), 44 mcg (12 MUI), respectivement

Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'interféron bêta-1a (Rebif^{MC}) est un agent immunomodulateur administré par voie sous-cutanée (S.C.) indiqué pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) de formes rémittente et progressive secondaire. Il est indiqué également pour le traitement des patients qui ont subi un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif et d'un résultat anormal à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) révélant des lésions typiques de la SEP, qui présentent un risque élevé d'évoluer vers une sclérose en plaques certaine. Tout comme Rebif^{MC}, l'interféron bêta-1a par voie intramusculaire (I.M.) (Avonex Pen^{MC} et Avonex PS^{MC}), l'interféron bêta-1b (Betaseron^{MC} et Extavia^{MC}) et l'acétate de glatiramère (Copaxone^{MC}) sont inscrits sur les listes de médicaments à titre de médicaments d'exception notamment pour un usage en présence d'un syndrome cliniquement isolé. Il s'agit de la troisième évaluation de Rebif^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en lien avec le syndrome cliniquement isolé. Elle vise à apprécier la pertinence de modifier, dans l'indication reconnue pour son paiement, la dose autorisée, en raison d'un changement de posologie dans la monographie du produit. Dans le passé, celle qui était approuvée était 22 mcg une fois par semaine; elle a été remplacée par 44 mcg trois fois par semaine.

BREF HISTORIQUE

| | |
|--------------|---|
| Juillet 1998 | Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception (SEP rémittente) |
| Juillet 2001 | Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception (SEP progressive secondaire et syndrome cliniquement isolé) |
| Octobre 2003 | Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception (SEP rémittente, SEP progressive secondaire et syndrome cliniquement isolé) |

L'indication actuellement reconnue, relative au syndrome cliniquement isolé, est la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes ayant présenté une première poussée clinique aiguë de démyélinisation documentée;

Le médecin doit fournir, au début du traitement, les résultats d'une résonance magnétique démontrant :

- la présence de 4 lésions ou plus de la substance blanche dont une lésion localisée dans le cervelet, le corps calleux ou dans la région périventriculaire;
- et

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- le diamètre d'une de ces lésions est de 6 mm ou plus;

La durée maximale de l'autorisation initiale est de 12 mois. Lors de demandes subséquentes, le médecin doit fournir l'évidence d'un effet bénéfique par l'absence de nouvelle poussée clinique.

Les autorisations sont données à raison de 22 mcg 1 fois par semaine.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La publication retenue pour évaluer la valeur thérapeutique de la nouvelle posologie recommandée (44 mcg trois fois par semaine), en présence d'un syndrome cliniquement isolé, est l'étude REFLEX (Comi 2012). De plus, une analyse non publiée, portant sur des comparaisons indirectes entre les immunomodulateurs prescrits pour cette indication, a été considérée.

L'essai de Comi, d'une durée de 24 mois, à répartition aléatoire et à double insu, compare l'efficacité et l'innocuité de Rebif^{MC} à celles d'un placebo pour retarder le développement d'une SEP chez 517 adultes ayant éprouvé un événement clinique isolé de démyélinisation évocateur de cette maladie. Leur score d'atteinte fonctionnelle à l'échelle *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) doit être égal ou inférieur à 5. Au départ, le résultat à l'IRM doit révéler au moins deux lésions cliniquement silencieuses en T2, mesurant au moins 3 mm, dont au moins une est ovoïde, périventriculaire ou infratentorielle. Une telle configuration à l'imagerie reflète généralement un haut risque d'évoluer vers une SEP au cours des deux années suivantes. Les injections sous-cutanées de Rebif^{MC} sont données à raison de 44 mcg une fois par semaine ou trois fois par semaine. Pour préserver l'insu, chaque groupe recevait, au total, trois injections par semaine contenant le médicament, le placebo ou une combinaison des deux, et ce, selon le groupe. Notons que si l'état du patient évoluait vers une SEP considérée comme cliniquement certaine, confirmée par la survenue d'un deuxième événement de démyélinisation ou d'une augmentation de 1,5 point du score à l'échelle EDSS maintenue pendant au moins trois mois, les patients recevaient alors, en devis ouvert, Rebif^{MC} à raison de 44 mcg trois fois par semaine, et ce, jusqu'à la fin de l'étude. Dans cet essai, la pose d'un diagnostic formel de SEP repose sur les critères de McDonald de 2005 qui tiennent compte, outre les critères cliniques précités, de la dissémination spatiale et temporelle des lésions détectables à l'IRM. Les principaux résultats exposés ci-dessous ne concernent que ceux relatifs à l'administration du médicament trois fois par semaine. Ils reposent sur une analyse en intention de traiter.

- Le délai médian d'apparition d'une SEP, selon les critères de McDonald, est de 310 jours [REDACTED] avec Rebif^{MC} et de 97 jours [REDACTED] avec le placebo.
- L'estimation, à partir de la méthode de Kaplan-Meier, de la probabilité cumulée de conversion en une SEP sur 2 ans selon les critères de McDonald est de 62,5 % avec Rebif^{MC} contre 85,8 % avec le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,49 (IC95 % : 0,38 % à 0,64 %).
- L'estimation, à partir de la méthode de Kaplan-Meier, de la probabilité cumulée de conversion en une SEP cliniquement certaine sur 2 ans est de 21,6 % avec Rebif^{MC} contre 37,5 % avec le placebo, pour un RRI de 0,48 (IC95 % : 0,31 % à 0,73 %).
- Le profil d'innocuité observé est comparable à celui qui a déjà été documenté avec la formulation sous-cutanée d'interféron bêta 1-a.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. En effet, les paramètres d'évaluation sont adéquatement choisis, notamment en ce qui concerne l'usage des critères de McDonald pour confirmer une SEP. De fait, ils sont maintenant reconnus internationalement pour poser ce diagnostic. Selon ces critères, les résultats démontrent qu'à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, Rebif^{MC} retarde la conversion d'un syndrome cliniquement isolé en une SEP par rapport à un placebo, et ce, de façon significative. Tous les autres paramètres d'évaluation militent également en faveur de sa supériorité. Par ailleurs, les résultats en lien avec la posologie de 44 mcg une fois par semaine ne sont pas pris en considération par l'INESSS pour les raisons suivantes :

- La monographie n'y fait pas référence.
- Bien que l'efficacité de cette dose soit supérieure à celle du placebo pour retarder la conversion en une SEP selon les critères de McDonald, le devis de l'étude n'a pas été conçu pour pouvoir comparer les deux posologies entre elles.

Par ailleurs, il faut préciser que l'étude REFLEX n'a pas comparé la posologie de 44 mcg trois fois par semaine à celle qui est autorisée dans l'indication reconnue pour le paiement (22 mcg une fois par semaine). De l'avis d'experts, Rebif^{MC} n'était presque plus utilisé chez les personnes ayant éprouvé un syndrome cliniquement isolé, car leur expérience clinique témoignait de sa faible efficacité à la dose de 22 mcg une fois par semaine, comparativement aux autres options disponibles dans l'arsenal thérapeutique.

Efficacité comparative avec les autres immunomodulateurs

Il n'existe actuellement aucune étude publiée comparant directement les immunomodulateurs entre eux dans le contexte du syndrome cliniquement isolé. Pour en apprécier les différences potentielles, une comparaison indirecte élaborée par le fabricant, non appuyée par une analyse statistique, a été évaluée. L'INESSS et le fabricant sont d'avis que les conclusions qui en découlent sont incertaines étant donné qu'elle comporte des limites. Bien que l'INESSS reconnaisse que les caractéristiques des sujets des études portant sur les immunomodulateurs soit semblables, la comparaison de leur efficacité est difficile. En effet, les critères reconnus pour conclure à une SEP ont évolué depuis la réalisation des études relatives aux comparateurs actifs. Plus exactement, les points d'aboutissement primaires reposaient principalement sur les critères cliniques, alors que maintenant, les critères de McDonald sont la pierre angulaire du diagnostic et du suivi des patients présentant des manifestations neurologiques compatibles avec la SEP. En fonction de la documentation scientifique disponible et de ses limites, il est impossible de conclure à l'équivalence ni à la supériorité de Rebif^{MC} par rapport aux autres immunomodulateurs.

À propos des éléments considérés par les médecins pour choisir un immunomodulateur en présence d'un syndrome cliniquement isolé, il appert que l'objectif principal est de favoriser la voie d'administration et le régime posologique les plus susceptibles de maintenir l'adhésion au traitement, et ce, en tenant compte des préférences du patient et de ses spécificités cliniques. En effet, il est connu que la persistance au traitement avec un immunomodulateur est un problème préoccupant et qu'une légère différence d'efficacité revêt moins d'importance.

En conclusion, il s'avère que Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, est efficace pour retarder la conversion d'un syndrome cliniquement isolé en une SEP, par rapport à un placebo, chez les personnes qui sont à risque élevé de la développer. Cependant, l'INESSS estime qu'il est impossible d'attribuer des avantages thérapeutiques particuliers à

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Rebif^{MC} comparativement aux autres immunomodulateurs prescrits pour cette indication. Par ailleurs, l'équivalence thérapeutique entre ces produits n'est pas formellement prouvée. Malgré cela, la valeur thérapeutique de Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, est démontrée à la satisfaction de l'INESSS, compte tenu que les critères d'évaluation ont évolué depuis la réalisation des études sur les autres immunomodulateurs, rendant les comparaisons difficiles. Toutefois, l'INESSS n'est plus en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de la dose de 22 mcg une fois par semaine pour les motifs précités.

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

Le coût de traitement annuel avec Rebif^{MC}, administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine, est de 22 706 \$. Il est supérieur à celui du glatiramère (15 768 \$), de l'interféron bêta-1a (I.M.) (18 328 \$) ainsi qu'à celui de l'interféron bêta-1b (18 133 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité et coût-efficacité non publiée compare Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, à un placebo chez des adultes atteints d'un syndrome cliniquement isolé. Cette étude n'est pas considérée par l'INESSS, puisque le comparateur choisi est jugé inadéquat. En effet, d'autres immunomodulateurs sont inscrits sur les listes de médicaments pour la même indication, en l'occurrence le glatiramère, l'interféron bêta-1a (I.M.) ainsi que l'interféron bêta-1b.

Une analyse coût-conséquences non publiée mettant en relation le coût et l'efficacité différentiels entre Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, et les immunomodulateurs précités, a aussi été présentée à la demande de l'INESSS. Cette analyse se caractérise par les éléments suivants :

- un horizon temporel d'un an;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant d'une comparaison indirecte non publiée;
- une perspective sociétale tenant compte des coûts directs relatifs aux médicaments, à la surveillance associée aux interférons et à la prise en charge des effets indésirables. De plus, les coûts en perte de productivité liée à l'administration des injections intramusculaires sont considérés.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences comparant Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, aux immunomodulateurs inscrits sur les listes de médicaments pour le syndrome cliniquement isolé

| Stratégies | Fabricant | INESSS |
|--|--|---|
| Paramètres cliniques | | |
| Efficacité relative entre Rebif ^{MC} et les immunomodulateurs (SEP cliniquement certaine) | ██████████ | Supériorité non démontrée |
| Innocuité relative entre Rebif ^{MC} et les immunomodulateurs | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ██████████ ▪ ██████████ | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Semblable aux autres interférons ▪ Moins de syndromes pseudo-grippaux avec Copaxone^{MC} |
| Coûts annuels associés à l'usage de ces traitements | | |
| Rebif ^{MC} 44 mcg S.C. une ou trois fois par semaine | ████ \$ ^a | 22 706 \$ ^b |
| Avonex Pen ^{MC} et Avonex PS ^{MC} 30 mcg I.M. une fois par semaine | ████ \$ | 18 328 \$ |
| Betaseron ^{MC} et Extavia ^{MC} 250 mcg S.C. tous les deux jours | ████ \$ | 18 133 \$ |
| Copaxone ^{MC} 20 mg S.C. une fois par jour | ████ \$ | 15 768 \$ |

- a Le fabricant suppose que █████ % des patients prendraient Rebif^{MC} à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine et le reste des sujets l'utiliseraient une fois par semaine.
b Seul l'usage de la posologie 44 mcg trois fois par semaine est considéré.

L'analyse coût-conséquences présentée constitue une approche adéquate pour faire ressortir les différences en termes de bénéfices cliniques et de coûts entre la nouvelle posologie de Rebif^{MC} et ses comparateurs. Les comparaisons indirectes présentées comportent de nombreuses limites et ne permettent pas d'affirmer que Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, a une efficacité supérieure à celle de ses comparateurs. Quant au profil d'innocuité, il semble similaire d'un immunomodulateur à l'autre, à l'exception du glatiramère qui cause moins de syndromes pseudo-grippaux.

L'analyse de coûts repose sur plusieurs hypothèses. Le fabricant suppose que █████ % des patients prendraient 44 mcg de Rebif^{MC} administré trois fois par semaine ██████████. Cela a pour effet de diminuer le coût de traitement avec Rebif^{MC}. L'INESSS est en désaccord avec cette hypothèse pour les motifs suivants :

- ██████████.
- Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012, les autres immunomodulateurs sont utilisés à la dose recommandée pour le syndrome cliniquement isolé. ██████████.
- L'INESSS est d'avis que la dose employée pour mesurer l'efficacité d'un produit doit être la même que celle utilisée pour quantifier son coût. Ainsi, comme l'efficacité de Rebif^{MC} a

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

été évaluée avec sa posologie recommandée pour le syndrome cliniquement isolé, le coût de traitement retenu dans l'analyse est plutôt de 22 706 \$ annuellement.

À titre d'information, les coûts relatifs à la surveillance associée aux interférons, à la prise en charge des effets indésirables ainsi que les coûts en perte de productivité liée à l'administration des injections intramusculaires sont négligeables par rapport au coût de ces médicaments.

En somme, Rebif^{MC} administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine est plus coûteux que les autres immunomodulateurs inscrits sur les listes de médicaments pour l'indication visée. Par ailleurs, les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour montrer que son efficacité et son profil d'innocuité s'avèrent supérieurs à ceux de ses comparateurs. C'est pourquoi Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour le syndrome cliniquement isolé.

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)

L'analyse des données de facturation de la RAMQ révèle qu'un faible nombre de patients reçoivent Rebif^{MC} à la suite d'un syndrome cliniquement isolé. Puisque la valeur thérapeutique de la posologie de 22 mcg une fois par semaine n'est plus reconnue et que Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique, l'INESSS est soucieux de ne pas interrompre le remboursement du traitement pour les personnes qui le reçoivent pour cette indication, sans compter qu'elles devraient consulter leur médecin pour un changement de thérapie. C'est pourquoi des ajustements aux indications de paiement de ce produit sont apportés pour tenir compte de cette préoccupation.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique de Rebif^{MC}, à la posologie de 44 mcg trois fois par semaine, est reconnue pour retarder la conversion d'un syndrome cliniquement isolé en une SEP, selon les critères de McDonald, chez les personnes qui sont à risque élevé de la développer.
- La valeur thérapeutique de Rebif^{MC}, à la posologie de 22 mcg une fois par semaine, n'est plus reconnue.
- Rebif^{MC} administré à raison de 44 mcg trois fois par semaine est plus coûteux que les immunomodulateurs inscrits sur les listes et les données cliniques s'avèrent insuffisantes pour démontrer sa supériorité par rapport à ses comparateurs. Ainsi, il ne constitue pas une option efficiente.
- Le maintien du remboursement de Rebif^{MC} est souhaitable pour les personnes ayant présenté un syndrome cliniquement isolé et qui le reçoivent déjà.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de modifier l'indication reconnue de Rebif^{MC} pour le syndrome cliniquement isolé. L'indication reconnue serait la suivante :

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- ◆ Les personnes ayant présenté une première poussée clinique aiguë de démyélinisation documentée sont admissibles à la continuation du paiement de l'interféron bêta-1a (Rebif^{MC}), et ce, jusqu'à la conversion de leur état en une sclérose en plaques, en autant que son coût ait déjà été assumé, en vertu du régime général d'assurance médicaments, dans les 365 jours précédant le 1^{er} juin 2013.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et coll.** Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):22-41.

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).