

COPAXONE^{MC} – Sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente

JUIN 2017

Marque de commerce : Copaxone
Dénomination commune : Glatiramère (acétate de)
Fabricant : Teva Innov
Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)
Teneur : 40 mg/ml (1 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

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 de ne pas inscrire Copaxone^{MC} à la teneur de 40 mg sur les listes des médicaments pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le glatiramère est un agent immunomodulateur. Il est notamment inscrit sur les listes des médicaments sous forme de seringue préremplie à la teneur de 20 mg pour le traitement des personnes atteintes de SEP de forme rémittente, selon certaines conditions, tout comme le sont plusieurs autres agents de rémission, tels que les interférons bêta, le fumarate de diméthyle (Tecfidera^{MC}) et le tériflunomide (Aubagio^{MC}). Récemment, Santé Canada a approuvé la teneur de 40 mg de glatiramère pour injection 3 fois par semaine, pour cette indication. Il s'agit de la première évaluation de cette teneur par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Afin d'apprécier la valeur thérapeutique du glatiramère 40 mg, l'étude GALA (Khan 2013, Khan 2016) et l'étude GLACIER (Wolinsky 2015) ont été retenues. Une méta-analyse (Cutter 2014) a également été considérée.

La publication de Khan (2013) rapporte les résultats à un an de l'étude GALA, un essai de phase III multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. Cette étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du glatiramère 40 mg, administré 3 fois par semaine, à celles du placebo. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient être atteints de SEP de forme rémittente (selon les critères McDonald modifiés) et avoir un score sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de 5,5 ou moins. Les patients ayant déjà reçu un traitement avec le glatiramère étaient exclus. Le paramètre d'efficacité principal est le taux annualisé de poussées. Les principaux résultats, selon la population en intention de traiter, sont les suivants.

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

Principaux résultats à 12 mois de l'étude GALA (Khan 2013)

| Paramètre d'évaluation | Glatiramère 40 mg (n = 943) | Placebo (n = 461) | RRI ^a (IC95 %) Valeur p |
|---|-----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Taux annualisé de poussées ^b | 0,33 | 0,51 | 0,66 (0,54 à 0,80) p < 0,0001 |
| Délai écoulé avant la première poussée | 393 jours | 377 jours | 0,61 (0,49 à 0,74) p < 0,0001 |
| Nombre moyen de nouvelles lésions en T ₁ rehaussées au gadolinium | 0,91 | 1,64 | 0,55 (0,44 à 0,70) p < 0,0001 |
| Nombre moyen de lésions hyperintenses en T ₂ , nouvelles ou agrandies | 3,65 | 5,59 | 0,65 (0,55 à 0,78) p < 0,0001 |
| Changement à l'EDSS ^c Moyenne (médiane) non ajustée, Estimation de la moyenne par ANCOVA | 0,1 (0,0) 0,193 | 0,0 (0,0) 0,161 | p = 0,245 ^d |

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

b Nombre total de poussées confirmées par personne-année.

c L'*Expanded Disability Status Scale* est une échelle qui mesure la progression de l'incapacité liée à la maladie. Les données proviennent d'un rapport de réviseurs de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

d Paramètre d'évaluation exploratoire seulement.

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

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. La validité interne de l'étude est adéquate.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. La majorité des patients sont des femmes âgées d'environ 37 ans et la durée moyenne depuis le premier symptôme de SEP est de 7,7 ans. Le nombre moyen de poussées constatées durant les 12 mois précédant l'inclusion était de 1,3 et le score moyen à l'EDSS était d'environ 2,7.
- L'utilisation d'un placebo comme seul comparateur est discutable d'un point de vue éthique. En raison des nombreux traitements reconnus en SEP, une comparaison avec un traitement actif aurait dû être privilégiée.
- La durée de l'étude est courte, soit une année. Selon les consensus international et canadien, les études de phase III, dont le but est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de traitements pour la SEP de forme rémittente, devraient être d'une durée minimale de 2 ans.
- Le paramètre d'évaluation principal est cliniquement pertinent.

Les résultats à un an démontrent que 40 mg de glatiramère 3 fois par semaine est plus efficace que le placebo pour réduire la fréquence des poussées et le nombre de nouvelles lésions. Quant à la progression de l'incapacité, aucun changement significatif sur l'EDSS n'a été observé. Cependant, l'étude est de trop courte durée pour conclure sur ce paramètre; de plus, il s'agit d'un paramètre exploratoire. Cette étude permet de reconnaître la supériorité du glatiramère par rapport au placebo.

Cependant, l'absence d'un comparateur actif, tel que le glatiramère à la dose de 20 mg, administré une fois par jour, ou un autre agent de rémission de première intention pour le traitement de la SEP, est déplorée. Ainsi, cette étude ne permet pas de statuer sur l'efficacité comparative du produit à l'étude par rapport à un traitement inscrit sur les listes. En ce qui

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

concerne l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés dans la publication de Khan (2013) sont les réactions au site d'injection, tels que l'érythème et la douleur.

Par ailleurs, à la fin de l'étude GALA, tous les patients avaient la possibilité d'être inclus dans une phase de prolongation à devis ouvert de deux ans, afin de recevoir 40 mg de glatiramère 3 fois par semaine. La publication de Khan 2016, qui présente ces résultats, montre que l'efficacité du glatiramère 40 mg, en termes de taux annualisés de poussées, se maintient à plus long terme. Bien que cette phase de prolongation ne nous permette toujours pas d'évaluer les bénéfices du glatiramère 40 mg en comparaison avec un traitement actif, elle montre qu'aucun nouveau problème d'innocuité n'a été mis en évidence et que les effets indésirables correspondent à ceux déjà connus pour le glatiramère 20 mg par jour.

L'étude GLACIER est un essai de phase III à répartition aléatoire et mené en mode ouvert. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du glatiramère à la dose de 40 mg 3 fois par semaine, comparativement à celles de la dose de 20 mg une fois par jour, chez des patients qui étaient tous traités depuis au moins 6 mois avec le glatiramère 20 mg par jour. Les résultats indiquent qu'au terme d'un traitement d'environ 110 jours, les patients recevant 40 mg 3 fois par semaine ont présenté une réduction de 50 % des effets indésirables liés à l'injection, comparativement à ceux ayant reçu 20 mg chaque jour. De plus, la perception de la commodité du traitement était supérieure chez les patients traités avec le glatiramère 3 fois par semaine. Étant donné le moindre nombre d'injections hebdomadaires requis avec le glatiramère 40 mg, ce résultat était attendu. Cependant, puisque cette étude ne comportait pas de paramètres d'efficacité, elle ne permet toujours pas à l'INESSS de connaître l'efficacité comparative du glatiramère 40 mg avec la teneur 20 mg.

Évaluation indirecte de l'efficacité

Pour pallier l'absence d'étude comparative entre les deux teneurs, l'affiche d'une méta-analyse a été soumise. Celle-ci comprend des études contrôlées par placebo publiées et elle a pour but de comparer l'efficacité, mesurée par le taux annualisé de poussées et le nombre de nouvelles lésions en T₂. Les résultats suggèrent une efficacité comparable entre les deux régimes posologiques. L'INESSS considère que les limites de cette méta-analyse sont importantes. En effet, le nombre d'études incluses est faible et ces dernières ont été effectuées sur une période variant entre 1987 et 2012, ce qui entraîne une hétérogénéité, car l'évolution de la maladie et les critères diagnostiques ont changé. De plus, la durée d'observation entre les études est différente et aucune analyse de sensibilité pour tenir compte de ces différences n'a été réalisée. En raison de ces limitations, l'INESSS ne peut retenir les conclusions de cette méta-analyse, d'autant plus qu'il s'agit d'une affiche et, donc, que seules des données parcellaires sont disponibles.

En conclusion, les données publiées démontrent que 40 mg de glatiramère 3 fois par semaine est plus efficace que le placebo. Cependant, l'ensemble des données analysées sont insuffisantes pour statuer sur l'efficacité relative du glatiramère 40 mg 3 fois par semaine avec le glatiramère 20 mg une fois par jour ou avec d'autres agents de rémission pour le traitement de première intention de la SEP de forme rémittente.

Besoin de santé

Plusieurs médicaments sont inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente. Les patients ont donc accès à des molécules possédant des

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

caractéristiques diverses qui facilitent l'individualisation du traitement, notamment des points de vue du mécanisme d'action, de la fréquence (de 1 fois par jour à 1 fois par semaine) et de la voie d'administration (sous-cutanée, intramusculaire ou orale). La seringue préremplie de 40 mg de glatiramère permet de réduire le nombre d'injections sous-cutanées, ainsi que les réactions au site d'injection. Bien que la diminution de la fréquence d'injection soit un avantage pour les patients, l'INESSS est d'avis qu'à la lumière des données cliniques examinées et de l'arsenal thérapeutique disponible, ce produit constituerait tout au plus un choix de traitement supplémentaire.

CONCLUSION

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription recommandent de ne pas inscrire la teneur de 40 mg de Copaxone^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la SEP de forme rémittente, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique. Ils ont considéré les éléments suivants pour formuler leur recommandation :

- Le glatiramère 40 mg, administré 3 fois par semaine, est plus efficace qu'un placebo sur le taux annualisé de poussées.
- Une réduction des effets indésirables liés à l'injection et une amélioration de la perception de la commodité pour le patient ont été observées.
- L'INESSS déplore le manque de données d'efficacité comparatives de la teneur 40 mg trois fois par semaine, en comparaison avec la teneur 20 mg une fois par jour ou avec d'autres agents, pour le traitement de première intention de la SEP de forme rémittente, ce qui est jugé essentiel.
- Le glatiramère 40 mg constituerait tout au plus un choix de traitement supplémentaire.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cutter G, Wolinsky J, Comi G, et coll.** Comparable clinical and MRI efficacy of glatiramer acetate 40 mg TIW and 20 mg QD: results of a systematic review and meta-analysis. Affiche présentée au Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 10 au 13 septembre 2014, Boston.
- **Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et coll.** Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. *Mult Scler.* [En ligne. Page publiée le 1 août 2016] DOI : doi: 10.1177/1352458516664033.
- **Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et coll.** Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73(6):705-13.
- **U.S. Food and Drug Administration.** Cross discipline team leader review – Copaxone. Émis en janvier 2014. [En ligne. Page consultée le 24 mars 2017] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/020622Orig1s089.pdf.
- **Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, et coll.** GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(4):370-6.

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

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