



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

GOLIMUMAB **(Simponi — Janssen Inc.)** **Nouvelle Indication : Colite ulcéreuse**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le golimumab ne soit pas inscrit sur la liste des traitements de la colite ulcéreuse (CU) au prix indiqué.

Motifs de la recommandation :

1. Étant donné les limites identifiées dans la soumission pharmacoéconomique du fabricant, le CCEM a indiqué que l'analyse cout-efficacité du golimumab ne pouvait être correctement évaluée.
2. Deux essais contrôlés randomisés (ECR) ont démontré la supériorité du golimumab par rapport au placebo dans l'obtention d'une réponse clinique et d'une rémission clinique chez les patients atteints de CU.

Contexte :

Le golimumab est un anticorps monoclonal humanisé inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF) indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des rhumatismes psoriasiques, de la spondylarthrite ankylosante et de la CU. La soumission actuelle du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concerne le traitement des patients adultes atteints de CU modérément à sévèrement active qui n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante ou qui présentent des contre-indications médicales au traitement conventionnel, comme les corticostéroïdes, les aminosalicyles, l'azathioprine ou le 6-mercaptopurine, dans l'induction et le maintien d'une réponse clinique (réduction des signes et des symptômes), visant à induire une rémission clinique, obtenir et maintenir une rémission clinique chez les patients répondant à l'induction, et améliorer l'aspect endoscopique de la muqueuse pendant l'induction.

La monographie de produit recommande le schéma posologique suivant pour les adultes atteints de CU : 200 mg administrés par voie sous-cutanée à la semaine 0, suivis de 100 mg à la semaine 2, puis de 50 mg toutes les quatre semaines. Le médecin traitant peut prescrire 100 mg toutes les quatre semaines comme dose d'entretien, si nécessaire.

Examens antérieurs

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a préalablement examiné le golimumab dans le cadre du traitement des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active, d'arthrite psoriasique modérée à sévère et de spondylarthrite ankylosante. Les trois indications ont reçu une recommandation d'inclusion dans la liste des traitements « de manière similaire » aux inhibiteurs de TNF (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM en date du 17 mars 2010).

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le PCEM : une revue systématique des ECR portant sur le golimumab dans le traitement de la CU, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients relatifs aux résultats et enjeux importants pour ces derniers.

Données recueillies des patients

Voici un résumé des informations fournies par les deux groupes de patients qui ont répondu à la demande de rétroaction de la PCEM :

- Les personnes atteintes de CU sont susceptibles de ressentir un éventail de symptômes gastro-intestinaux, y compris des saignements rectaux, diarrhée, douleurs abdominales et constipation. Une diarrhée et une perte de sang sévères peuvent entraîner une anémie. En outre, certains patients ont des manifestations extra-intestinales liées à la CU telles qu'une fièvre, inflammation oculaire ou articulaire, ulcères de la bouche ou la peau, nodules enflammés sensibles au toucher sur les tibias ainsi qu'une diminution de la fertilité chez les femmes. Les répondants ont indiqué qu'une réponse au traitement ou une rémission soutenue est préférable à un soulagement des symptômes.
- La CU a souvent un effet profond sur la vie des personnes atteintes, affectant par là même leur bien-être physique, émotionnel et social. Les défis dénotés par les soignants comprennent les absences au travail, ce qui peut compromettre la sécurité de l'emploi, les coûts élevés des soins ainsi que le traitement des effets négatifs de la CU sur la santé émotionnelle et mentale tels que la fatigue, le stress et la dépression.
- Les groupes de patients ont indiqué que les individus atteints de CU ont observé des résultats remarquables après la prise de produits biologiques lorsque les autres traitements ont échoué. Cependant, tout le monde ne répond pas systématiquement aux traitements actuellement disponibles. Par conséquent, il est essentiel d'avoir accès à davantage d'options. Il a été noté que l'administration sous-cutanée peut être plus pratique que les perfusions intraveineuses nécessaires pour certains médicaments qui sont actuellement utilisés.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM inclut un ECR à double insu contrôlé par placebo et commandité par le fabricant. Le Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment-Subcutaneous (PURSUIT-SC) consiste en une étude d'induction en deux parties comprenant une phase de détermination de la dose (N = 169) au cours de laquelle les patients ont reçu l'une des quatre doses de golimumab de manière aléatoire dans le but d'établir les posologies qui seraient utilisées dans la partie suivante de l'étude. Dans la deuxième partie, 896 nouveaux patients ont reçu aléatoirement golimumab 200 mg à 100 mg (GO 200-100 ; dose de départ de 200 mg à la semaine 0, puis 100 mg à la semaine 2), golimumab 400 mg à 200 mg (GO 400-200 ; dose de départ de 400 mg à la semaine 0, puis

200 mg à la semaine 2), ou un placebo pendant six semaines. L'essai PURSUIT-MAINTENANCE inclut les patients qui ont répondu à l'essai PURSUIT-SC et PURSUIT-IV (non inclus dans cette analyse en raison de la voie d'administration). L'essai PURSUIT-MAINTENANCE a recruté 464 patients et le traitement comprenant le golimumab 50 mg (GO 50), golimumab 100 mg (GO 100) ou un placebo s'est poursuivi pendant 52 semaines.

Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- La réponse clinique — définie par une diminution du niveau de référence dans le score Mayo de $\geq 30\%$ et ≥ 3 points, avec soit une diminution du niveau de référence dans le sous-score des saignements rectaux de ≥ 1 ou un sous-score des saignements rectaux de 0 ou 1. Le score Mayo consiste en la somme des quatre sous-scores que sont la fréquence des selles, les saignements rectaux, l'évaluation globale du médecin et les résultats de l'endoscopie. Un score de 3 à 5 points indique une maladie légèrement active, un score de 6 à 10 points indique une maladie modérément active et un score de 11 à 12 points indique une maladie sévèrement active.
- La rémission clinique — définie par un score Mayo de ≤ 2 points, avec aucun sous-score individuel de > 1 .
- Qualité de vie liée à la santé (QdVLS) — évaluée en utilisant le questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin (IBDQ), le questionnaire sur la qualité de vie EuroQol 5-Dimension Health-Related Quality of Life Questionnaire (EQ - 5D), le score global de l'état physique SF-36 (SGEP) et le score global de l'état mental SF-36 (SGEM).
- Les effets indésirables graves, le nombre total d'effets indésirables et les abandons en raison d'effets indésirables.

Le résultat principal des essais PURSUIT-SC et PURSUIT-MAINTENANCE consistait en une réponse clinique se poursuivant jusqu'à la fin du traitement.

Efficacité

- Davantage de patients traités par golimumab ont manifesté une réponse clinique par rapport aux patients traités par placebo au cours des deux études :
 - GO 200-100 (52 %) par rapport au placebo (30 %) ; $P < 0,0001$ pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 400-200 (55 %) par rapport au placebo (30 %) ; $P < 0,0001$ pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 50 (47 %) par rapport au placebo (31 %) ; $P = 0,010$ pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.
 - GO 100 (51 %) par rapport au placebo (31 %) ; $P < 0,001$ pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.
- Une plus grande proportion de patients traités par golimumab a atteint une rémission clinique par rapport aux patients traités par placebo dans chacune des études.
 - GO 200-100 (19 %) par rapport au placebo (6 %) , $P < 0,0001$ pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 400-200 (18 %) par rapport au placebo (6 %) , $P < 0,0001$ pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 50 (24 %) par rapport au placebo (15 %) , $P = 0,091$ pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.

- GO 100 (29 %) par rapport au placebo (15 %), $P = 0,003$ pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients qui ont manifesté au moins un effet indésirable est indiquée comme suit :
 - GO 200-100 (38 %), GO 400-200 (39 %), placebo (38 %) pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 50 (73 %), GO 100 (73 %), placebo (66 %) pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.
- La proportion de patients qui ont manifesté au moins un effet indésirable grave est indiquée comme suit :
 - GO 200-100 (3 %), GO 400-200 (3 %), placebo (6 %) pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 50 (8 %), GO 100 (14 %), placebo (8 %) pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.
- Les abandons en raison d'effets indésirables sont indiqués comme suit :
 - GO 200-100 (0,3 %), GO 400-200 (0,3 %), placebo (0,9 %) pour l'essai PURSUIT-SC.
 - GO 50 (■), GO 100 (■), placebo (■) pour l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.

Cout et rentabilité

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité (ACU) ainsi qu'une analyse de minimisation des couts. L'ACU représentait l'analyse primaire étant donné que les traitements biologiques ne sont pas répertoriés par la majorité des régimes publics de médicaments pour le traitement de la CU, et les résultats de la comparaison indirecte des traitements du fabricant (CIT) suggèrent des différences potentielles dans les résultats cliniques parmi les traitements biologiques pour la CU. Par conséquent, le CCEM a principalement porté son attention sur l'ACU aux fins de la formulation d'une recommandation. Dans l'ACU, le golimumab a été comparé à un traitement conventionnel (défini par le régime médicamenteux de la cohorte recevant le placebo dans les essais PURSUIT-SC et PURSUIT-MAINTENANCE — des corticostéroïdes oraux, des modulateurs immunitaires [méthotrexate, azathioprine et 6-mercaptopurine] ou composés 5-aminosalicylate par voie orale), infliximab et adalimumab. La population cible se composait de patients atteints de CU modérément à sévèrement active (définie par un score Mayo de 6 à 12 et d'un sous-score endoscopique de ≥ 2), qui n'ont pas obtenu une réponse satisfaisante aux traitements conventionnels au cours d'un horizon de 10 ans. Il semblerait que les informations sur l'efficacité du traitement quant à l'obtention d'une réponse clinique ou d'une rémission clinique proviennent d'une CIT menée par le fabricant. La qualité de vie a été estimée à l'aide de l'échelle visuelle analogique EQ - 5D provenant de la documentation publiée sur l'état de santé après une colectomie. Le fabricant indique que, comparativement avec le traitement conventionnel, le golimumab 50 mg et 100 mg sont associés à un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) par QALY (Quality-adjusted life-year ou année de vie ajustée par sa qualité) de 41 591 \$ et 42 271 \$, respectivement. L'infliximab et l'adalimumab sont associés à un RCUD de 65 982 \$ et 68 722 \$, respectivement, par rapport au traitement conventionnel.

Une importante limitation de l'évaluation économique du fabricant est le manque de transparence au sujet des méthodes employées et la façon dont les données ont été incluses dans le modèle. Le manque de clarté concernant les méthodes utilisées dans le modèle, en ce qui concerne l'estimation des probabilités de transition quant à la réponse et la rémission pour chaque traitement, et les transformations des données issues de la CIT avant qu'elles ne soient incorporées dans le modèle, ont limité la capacité du PCEM à examiner et vérifier les résultats indépendamment. En outre, le modèle repose sur une CIT commanditée par le fabricant qui est limitée par le petit nombre d'essais et de patients, les différences dans la conception de l'essai et l'hétérogénéité dans les groupes de comparaison recevant le placebo. En raison des limites identifiées dans l'évaluation économique soumise, le PCEM a été dans l'impossibilité d'effectuer de nouvelles analyses pour étudier l'impact d'autres valeurs pour les variables d'entrée et de varier la combinaison des résultats. Pour tenter de résoudre cette incertitude, le PCEM a mené des analyses supplémentaires en réduisant l'horizon temporel de l'analyse de 10 ans à des périodes plus courtes pour s'aligner avec les données cliniques. Les résultats de ces analyses indiquent que le RCUV du golimumab comparé à celui du traitement conventionnel peut s'élever à 104 000 \$ par QALY lorsque l'horizon temporel est réduit à 1,25 an (15 mois), et à partir de 52 000 \$ pour un horizon temporel de 2,5 ans. Les questions soulevées par le PCEM à la suite de l'examen de l'évaluation économique du fabricant suggèrent que les résultats sont susceptibles d'être biaisés en faveur du golimumab. Toutefois, étant donné les problèmes identifiés dans le modèle économique du fabricant, une évaluation complète de l'incertitude n'était pas possible et la rentabilité probable du golimumab n'a pu être déterminée.

Le golimumab est disponible sous forme de seringues préremplies de 50 mg/0,5 ml et 100 mg/1,0 ml au prix unique de 1 490,41 \$ par seringue quelle que soit la puissance. Le coût annuel de golimumab est de 22 356 \$ la première année et de 19 375 \$ les années suivantes (200 mg pour la semaine 0, 100 mg pour la semaine 2 et par la suite, 50 mg ou 100 mg toutes les 4 semaines) tandis que le coût annuel de l'infliximab est de 29 046 \$ la première année et de 23 600 \$ les années suivantes (5 mg/kg pour les semaines 0, 2 et 6 et par la suite, toutes les 8 semaines), en se basant sur un patient pesant 75 kg.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Les données cliniques rapportées dans les essais PURSUIT-SC et PURSUIT-MAINTENANCE confirment les avantages cliniques du golimumab pour le traitement de la CU. Toutefois, en raison des limitations notées dans la soumission pharmacoéconomique du fabricant, le PCEM n'a pu évaluer en détail le rapport coût-efficacité du golimumab et le CCEM n'est pas certain que le golimumab est rentable au prix indiqué.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté que les données probantes étaient insuffisantes dans les domaines suivants :

- Il n'existe aucune comparaison directe du golimumab avec d'autres médicaments biologiques approuvés dans le traitement de la CU.

Membres du CCEM :

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

Membres absents :

15 janvier 2014 : un membre du CCEM est absent.

19 février 2014 : un membre du CCEM est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants du PCEM.

Les examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM délibère sur l'examen et émet une recommandation ou publie un avis. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et a demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations ou avis du CCEM ne sont pas destinés à remplacer les soins fournis par un professionnel à son patient ni ne sont-ils destinés à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.