

COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

ADALIMUMAB (Humira – AbbVie) Nouvelle indication : l'hidradénite suppurée

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'adalimumab dans le traitement de l'hidradénite suppurée (HS) évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu au traitement classique, y compris l'antibiothérapie systémique, sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique

1. L'adulte atteint d'HS évolutive modérée ou grave qui présente tous les signes que voici :
 - abcès et nodules au nombre minimal de trois (3);
 - des lésions dans deux régions anatomiques distinctes, dont l'une de stade Hurley II ou III;
 - réponse insuffisante à une antibiothérapie orale de 90 jours.

Conditions

1. Le médicament est prescrit par un médecin spécialiste de la prise en charge de l'hidradénite suppurée.
2. Le traitement par l'adalimumab cesse en l'absence d'amélioration en 12 semaines de traitement.
3. Une baisse de prix importante.

Motifs de la recommandation

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III inédits, comparatifs avec placebo et à double insu (PIONEER I et PIONEER II) démontrent que l'adalimumab dans le traitement de l'HS évolutive modérée ou grave (stade Hurley II ou III) amène une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), mesurée à l'aide des questionnaires DLQI, SF-36 (sommaire de l'état physique) et EQ-5D, comparativement au placebo dans une période de 12 semaines. Le traitement par l'adalimumab se traduit également par une réduction statistiquement significative des lésions comparativement au placebo, évaluée selon la réponse HiSCR (qui désigne la réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules avec écoulement par rapport au nombre initial) dans les deux ECR (réponse manifestée par 42 % et 59 % des patients traités par l'adalimumab contre 26 % et 28 % des patients prenant le placebo dans les essais PIONEER I et PIONEER II). De plus, l'adalimumab diminue le nombre d'autres lésions et la douleur cutanée et améliore

Programme commun d'évaluation des médicaments

le score de Sartorius modifié. En général, l'innocuité et la tolérabilité de l'adalimumab dans cette indication sont sensiblement les mêmes que dans d'autres indications, à l'exception des signes et des symptômes d'hidradénite rapportés en tant qu'incidents indésirables dans ce groupe de patients.

2. Il ressort de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant que la question de la rentabilité de l'adalimumab dans le traitement de l'hidradénite suppurée évolutive modérée ou grave est hautement incertaine; l'incertitude découle du plan de la modélisation et des hypothèses au sujet de la cessation de traitement et des taux de probabilité de passage d'un état de santé à un autre. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) n'a pu pallier que certaines de ces limites pour estimer le coût supplémentaire de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée associé à l'adalimumab comparativement aux soins de soutien : 377 516 \$.

À souligner :

Le CCEM fait remarquer que, dans les ECR qui font l'objet de l'examen clinique, la réponse thérapeutique s'entend de la réduction minimale de 50 % du nombre de nodules inflammatoires sans augmentation du nombre d'abcès ou de fistules avec écoulement par rapport au nombre initial en 12 semaines de traitement. Il propose de s'en inspirer pour établir comme critère d'arrêt de traitement par l'adalimumab l'absence de réponse thérapeutique selon cette définition.

Contexte :

L'hidradénite suppurée est une maladie cutanée chronique, invalidante et inflammatoire des follicules pileux caractérisée par l'apparition récurrente de nodules et d'abcès douloureux dans des régions du corps comportant des glandes apocrines. Les lésions inflammatoires, d'où s'écoule épisodiquement du pus malodorant, peuvent conduire à la formation de sinus et de placards de tissu cicatriciel, à des sténoses ou des fistules. Sur le plan psychosocial, la maladie est très mal vue, et la morbidité qui lui est associée est de taille, citons entre autres l'obésité, la douleur et la dépression. Plus que d'autres affections cutanées, la maladie entraîne une détérioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

L'adalimumab (Humira) est un anticorps monoclonal humain recombinant de type immunoglobuline (IgG1) qui se lie au facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha et l'empêche ainsi de se fixer à son récepteur et d'exercer son effet biologique. Le taux de TNF s'élève dans les lésions d'HS. Humira est d'usage autorisé au Canada dans le traitement de l'HS évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu au traitement classique, y compris l'antibiothérapie systémique. Il est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, de la maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant, de la rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) et du psoriasis chronique modéré ou grave. Il est offert en solution stérile pour injection sous-cutanée à 40 mg/0,8 ml. La posologie recommandée dans le traitement de l'HS chez l'adulte est d'une dose initiale de 160 mg suivie d'une dose de 80 mg deux semaines plus tard, pour ce qui est du traitement d'induction, et d'une dose de 40 mg toutes les semaines à compter de quatre semaines après la dose initiale pour ce qui est du traitement d'entretien⁶.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'adalimumab, le résumé de l'information pharmacoéconomique et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'HS.

Observations de patients :

Deux groupes de défense des intérêts de patients, l'Alliance canadienne des patients en dermatologie et HS Aware, ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Ces groupes ont collecté l'information transmise par l'entremise d'un questionnaire bilingue, de témoignages de patients sur bande vidéo, à une réunion de personnes atteintes d'HS, dans des tribunes de discussion de médias sociaux, dans des récits parus sur le Web et dans le cadre d'entrevues personnelles. Voici ce qui a été communiqué au CCEM :

L'HS est une dermatose chronique et récidivante caractérisée par l'apparition de gros furoncles inesthétiques et douloureux aux aisselles, à l'aine, au pli fessier et aux plis sous-mammaires. Non seulement la maladie provoque des douleurs, une souffrance psychologique et une gêne profonde, mais elle peut également entraîner l'isolement social et nuire aux relations interpersonnelles.

Les aidants participent au soin des plaies, accompagnent les patients à leurs rendez-vous et offrent de l'aide dans des tâches quotidiennes, notamment donner le bain à un enfant adulte qui doit retourner à la maison. La maladie a des répercussions émotionnelles sur les aidants qui se sentent impuissants à aider leur proche et des répercussions financières lorsqu'ils ont à déboursier pour des traitements non remboursés ou des fournitures nécessaires au soin des plaies.

Des antiseptiques, des antibiotiques, des rétinoïdes, des corticostéroïdes et la thérapie photodynamique font partie de l'arsenal thérapeutique offert dans la prise en charge de l'HS; leur effet est limité. La chirurgie peut apporter un soulagement de durée et d'ampleur variables, mais elle peut se compliquer par la formation de tissu cicatriciel et l'infection.

Les patients espèrent que l'adalimumab apaisera la douleur et améliorera leur qualité de vie, plus précisément en allégeant le fardeau des soins de plaies, en diminuant la démangeaison et le nombre de consultations aux urgences, en augmentant leur capacité de travailler, de câliner leurs enfants, de retrouver leur intimité et de reprendre confiance. Ils espèrent aussi que cela allègera la tâche des aidants. Une grande majorité de patients qui ont été traités par l'adalimumab font état de résultats plutôt positifs.

Essais cliniques

Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III inédits, comparatifs avec placebo et à double insu satisfont les critères de sélection établis pour les besoins de la revue systématique : PIONEER I (N=307) et PIONEER II (N=326). Les participants sont des adultes atteints d'HS présentant des lésions dans deux régions distinctes à tout le moins, de stade Hurley II ou III pour l'une de ces régions au moins, des abcès et des nodules inflammatoires au nombre minimal de trois, qui n'ont pas répondu suffisamment à une antibiothérapie orale de trois mois. Le principal paramètre d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est la proportion de

de [REDACTED].

Utilisation de ressources en santé

Il n'y a pas d'information sur l'utilisation de ressources en santé (c.-à-d., consultations médicales, interventions chirurgicales) à l'exception des interventions d'incision et de drainage. Dans ni l'un ni l'autre des essais cliniques PIONEER, la différence entre les groupes quant au nombre de patients nécessitant une intervention n'est statistiquement significative.

Réponse HiSCR

Dans toutes les comparaisons (c.-à-d., tous les patients et ceux stratifiés selon le stade Hurley II ou III au moment de référence), la proportion de patients du groupe de l'adalimumab manifestant la réponse HiSCR est statistiquement plus grande que dans le groupe du placebo des deux essais cliniques. Pour ce qui est de tous les patients, la proportion de patients traités par l'adalimumab présentant la réponse HiSCR est de 58,9 % dans l'essai PIONEER II et de 41,8 % dans l'essai PIONEER I, alors que la proportion de patients prenant le placebo qui manifestent cette réponse est du même ordre dans les deux essais, soit 26,0 % et 27,6 %. La différence entre les groupes est de 31,5 % dans l'essai PIONEER II et de 15,9 % dans l'essai PIONEER I. La proportion de patients traités par l'adalimumab qui présentent la réponse HiSCR est déjà statistiquement plus grande la semaine 2 et l'écart demeure statistiquement significatif les semaines 4, 8 et 12 dans les deux essais cliniques.

Nombre d'abcès et de nodules inflammatoires

La proportion de patients dont le nombre d'abcès et de nodules inflammatoires est de 0, 1 ou 2 la semaine 12 est de 20,4 % dans l'essai PIONEER II et de 7,4 % dans l'essai PIONEER I, et ces résultats sont statistiquement favorables à l'adalimumab pour toutes les comparaisons dans l'essai PIONEER II, mais seulement pour les patients classés de stade Hurley III au moment de référence dans l'essai PIONEER I.

Score de Sartorius modifié (MSS)

Dans l'essai PIONEER II, la différence entre les groupes quant à la variation du MSS en 12 semaines est statistiquement favorable à l'adalimumab dans les comparaisons portant sur tous les patients (c.-à-d., tous les patients ou les patients classés selon le stade Hurley II ou III au moment de référence), tandis que, dans l'essai PIONEER I, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative, quelle que soit la comparaison.

Effets néfastes

Les signes et symptômes d'hidradénite, la céphalée et la rhinopharyngite sont les incidents indésirables survenant le plus fréquemment durant le traitement. Les patients qui subissent des incidents indésirables sont en proportion semblable dans les groupes d'intervention et ils subissent à peu de chose près les mêmes incidents indésirables. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave (respectivement 2,0 % et 1,8 % des groupes de l'adalimumab et 3,3 % et 3,7 % des groupes du placebo dans l'essai PIONEER I et dans l'essai PIONEER II) ou les abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI) (c.-à-d., respectivement 0,7 % et 2,5 %, et 2,0 % et 4,3 %) sont faibles durant la période A. En général, l'innocuité et la tolérabilité de l'adalimumab dans cette indication sont sensiblement les mêmes que dans d'autres indications, à l'exception des signes et des symptômes d'hidradénite rapportés en tant

qu'incidents indésirables dans ce groupe de patients (manifestations d'une poussée de la maladie).

Cout et rentabilité

L'adalimumab est offert en seringues à 40 mg/0,8 ml au prix de 740,36 \$ la seringue. À la posologie recommandée de 160 mg comme dose initiale (semaine 0), de 80 mg la semaine 2, puis de 40 mg la semaine 4 et toutes les semaines par la suite, le cout annuel du traitement s'élève à 39 979 \$ la première année et à 38 499 \$ ensuite.

L'analyse cout-utilité du fabricant évalue la rentabilité de l'adalimumab + les soins de soutien comparativement à ces derniers seuls (traitement topique, lavage antiseptique, soin des plaies, antibiothérapie orale, analgésie, corticothérapie intralésionnelle, interventions d'incision et de drainage) dans le traitement de l'HS modérée ou grave chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment aux thérapies systémiques classiques, y compris l'antibiothérapie systémique. L'analyse repose sur une modélisation Markov estimant le cout des soins de santé et le gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) à long terme; elle s'inscrit dans l'horizon temporel de dix ans et la perspective du système de santé public canadien. Les états de santé sont fonction de la réponse thérapeutique, qui désigne une réduction en pourcentage du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires, telle qu'elle est observée dans les essais cliniques PIONEER I et II. Le fabricant avance que l'adalimumab procure un plus grand gain d'AVAQ à un cout plus élevé que le font les soins de soutien et que son rapport cout-utilité différentiel (RCUD) est de 62 794 \$ l'AVAQ gagnée.

Voici les aspects de l'information pharmacoéconomique transmise par le fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- Les postulats quant à la modélisation de la probabilité de passage d'un état de santé à un autre après la cessation du traitement sont dénués de validité apparente et biaisent les résultats qui ainsi penchent pour l'adalimumab.
- Certaines hypothèses, particulièrement en ce qui a trait à l'utilisation de ressources selon l'état de santé, aux couts infirmiers, aux taux d'observance, aux règles d'arrêt de traitement, y compris l'arrêt en fonction de la fréquence d'évaluation, semblent teintées d'un biais favorable à l'adalimumab.
- Le modèle comporte une erreur importante, soit la description des états de santé fondée sur l'état de santé de la personne par rapport à son état de santé antérieur plutôt que sur son état de santé dans l'absolu; cette façon de faire est inappropriée dans la modélisation. Entendu que l'état de santé des patients au moment de référence peut être très différent d'un patient à un autre, les patients d'un même état de santé dans le modèle Markov peuvent présenter des symptômes différents. Pour corriger le tir en partie, l'analyse effectuée par le PCEM se limite à l'horizon temporel de 36 semaines et reprend les valeurs d'utilité obtenues des essais cliniques.

Une fois les limites mentionnées ci-dessus prises en compte, le PCEM en arrive au mieux à 377 516 \$ l'AVAQ gagnée. Dans ce contexte, une baisse de prix de 90 % est nécessaire pour que le RCUD de l'adalimumab soit de 40 297 \$ l'AVAQ.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 avril 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé à la discussion et s'est abstenu de voter en raison d'un conflit d'intérêts potentiel.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM. Les recommandations paraissent sur le site Web de l'ACMTS, en une version technique et en une version en langage claire le cas échéant.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.