



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ADALIMUMAB

(Humira — AbbVie Corporation)

Nouvelle indication : l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'adalimumab sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) sous réserve de satisfaire le critère clinique et la condition ci-dessous :

Critère clinique :

- Réponse insuffisante à un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM).

Condition :

- Le traitement devrait être instauré par un rhumatologue expert dans la prescription d'ARMM ou de biomédicaments ARMM à des enfants.

Motif de la recommandation :

Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (DE038; N = 133) a démontré que l'adalimumab était supérieur au placebo dans la réduction du nombre de patients subissant une poussée de la maladie, en présence ou en l'absence de méthotrexate (MTX). Associé à celui-ci, l'adalimumab s'est révélé également supérieur au placebo combiné avec le méthotrexate du point de vue de la réponse pédiatrique 30 et de la réponse pédiatrique 70 en vertu des critères de l'American College of Rheumatology (ACR).

À souligner :

1. Le CCEM note l'absence de données à l'appui de l'utilisation de l'adalimumab de préférence à d'autres biomédicaments moins coûteux indiqués dans le traitement de l'AJIp.
2. Les critères cliniques de l'arrêt du traitement par l'adalimumab en cas de réponse insuffisante peuvent varier d'une région à une autre; toutefois, pour être considérée d'importance clinique, la réponse à un biomédicament utilisé dans le traitement de l'AJIp devrait être de plus grande ampleur que la réponse ACR Pedi 30.

Contexte :

La présentation de ce médicament porte sur la nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit l'utilisation d'adalimumab, en association avec le MTX, pour atténuer les signes et les symptômes de l'AJIp modérément à fortement évolutive chez les patients âgés de

4 à 17 ans qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante à un traitement par au moins un antirhumatismal modificateur de la maladie. L'adalimumab peut être utilisé seul en cas d'intolérance ou de contre-indication du MTX. La posologie recommandée chez les jeunes de 4 à 17 ans atteints d'AJIp est de 24 mg/m² de surface corporelle en administration sous-cutanée jusqu'à concurrence d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines. La quantité de médicament nécessaire est déterminée en fonction du poids et de la taille du patient. Le médicament est offert en flacons de 40 mg (destinés à l'emploi chez l'enfant exclusivement) à l'intention du patient pour qui la dose du médicament est inférieure à 40 mg.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant l'adalimumab, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations d'un groupe de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations du groupe de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes courants qui ont des répercussions sur les activités de la vie quotidienne sont la douleur, l'enflure articulaire, la fatigue, la détérioration de la mobilité, la raideur et la perte de la motricité fine.
- Les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle entraînent des effets indésirables de taille, notamment l'intolérance à certains aliments, des infections chroniques, la nausée, la fatigue, la céphalée, l'éruption cutanée ou des problèmes gastriques dus aux anti-inflammatoires, qui peuvent nécessiter l'hospitalisation.
- Les patients et les dispensateurs de soins ou aidants souhaitent disposer de traitements qui produisent de meilleurs résultats, notamment la capacité de poursuivre les activités scolaires, professionnelles et physiques, retrouver un semblant de vie normale, la diminution des hospitalisations, du saignement gastrique et de la douleur articulaire, la réduction du nombre de médicaments nécessaires pour prendre en charge la maladie et, ainsi, la diminution des effets indésirables.

Essais cliniques

L'examen méthodique couvre un ECR à double insu, à témoin placebo, parrainé par le fabricant et comptant 133 participants. L'étude DE038 évalue la supériorité de l'adalimumab à la dose de 24 mg/m² en injection sous-cutanée toutes les deux semaines, seul ou associé au MTX, par rapport au placebo dans la réduction des poussées de la maladie chez des patients atteints d'AJIp évolutive qui ont manifesté une réponse à l'adalimumab conformément aux critères de la réponse ACR-Pedi 30 à la période de rodage ouverte de 16 semaines. À l'étape de recrutement, les participants sont stratifiés en deux groupes selon leur utilisation du MTX : les patients dont la maladie est toujours active malgré le traitement par le MTX à dose stable (réponse insuffisante) qui forment le groupe du MTX, qu'ils continueront de prendre à la même dose durant l'étude, et les patients qui n'ont jamais été traités encore par le MTX ou qui ont cessé ce traitement en raison d'une réponse insuffisante ou d'une intolérance, rassemblés dans le groupe sans MTX. Dans le groupe du MTX, les patients sont traités par l'adalimumab durant 155 jours en moyenne et par le placebo durant 132 jours; dans l'autre groupe, les patients sont traités par l'adalimumab durant 158 jours en moyenne et par le placebo durant 123 jours.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La poussée pathologique, qui désigne l'aggravation symptomatique d'une ampleur $\geq 30\%$ sur le plan de trois des six critères principaux de l'AJI et le nombre minimal de deux articulations atteintes, ainsi que l'amélioration $\geq 30\%$ de seulement un critère principal.
- La réponse ACR-Pedi — La réponse ACR-Pedi 30, 50, 70 ou 90 correspond respectivement à une amélioration $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ ou $\geq 90\%$ d'au moins trois des six critères principaux de l'AJI et à l'aggravation $\geq 30\%$ de seulement un critère.

La proportion de patients aux prises avec une poussée de la maladie durant la phase de sevrage à double insu est le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'adalimumab dans le groupe sans MTX. Cet aspect est également évalué dans le groupe du MTX.

Voici les principaux critères dont il est question :

- L'évaluation globale de la maladie par le médecin en vertu d'une échelle visuelle analogue allant de 0 à 100.
- L'évaluation du bien-être général par le patient ou le parent selon une échelle visuelle analogue allant de 0 à 100.
- Le nombre d'articulations malades présentant de l'enflure qui n'est pas due à la déformation ou, s'il n'y a pas d'enflure, une restriction du mouvement passif et de la douleur ou de l'endolorissement.
- Le nombre d'articulations où le mouvement passif est d'ampleur réduite.
- La capacité fonctionnelle physique mesurée à l'aide du questionnaire Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (CHAQ–DI).
- L'évaluation de l'inflammation en laboratoire par le dosage de la protéine C réactive.

Résultats

Efficacité

- Par comparaison avec le placebo, l'adalimumab a été associé à une réduction statistiquement significative de la proportion de patients aux prises avec une poussée de la maladie, qu'il fut employé avec le MTX (37 % contre 65 %; risque relatif [RR] de 0,6; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,4 à 0,9) ou seul (43 % contre 71 %; RR de 0,6; IC à 95 % de 0,4 à 0,97).
- Par rapport aux patients traités par le placebo associé au MTX, les patients traités par l'adalimumab et le MTX ont été statistiquement plus nombreux à manifester une réponse ACR-Pedi 30 (RR de 1,7; IC à 95 % de 1,0 à 2,7) ou une réponse ACR-Pedi 70 (RR de 2,3; IC à 95 % de 1,3 à 4,2).
- Dans le groupe sans MTX, les patients traités par l'adalimumab ont manifesté une réponse ACR-Pedi 30 (RR de 1,8; IC à 95 % de 0,9 à 3,3) ou une réponse ACR-Pedi 70 (RR de 1,6; IC à 95 % de 0,8 à 3,3) dans une proportion plus grande que le groupe traité par le placebo, mais l'écart n'était pas statistiquement significatif.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les patients traités par l'adalimumab ont été plus nombreux à subir au moins un effet indésirable grave que les patients sous placebo, que ce soit dans le groupe du MTX (7,9 % contre 5,4 %) ou dans le groupe sans MTX (3,3 % contre 0 %).
- Les patients qui ont éprouvé au moins un effet indésirable étaient dans une proportion de *(information tenue confidentielle à la demande du fabricant)*.
- Comparativement au placebo, la proportion de patients aux prises avec une infection fut de *(information tenue confidentielle à la demande du fabricant)*. L'infection grave était rare et l'on n'a rapporté aucune infection opportuniste y compris la tuberculose.
- On n'a pas rapporté non plus d'abandon pour cause d'effets indésirables durant la phase à double insu.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'adalimumab à la dose de 40 mg (0,8 ml) en injection sous-cutanée, seul ou associé au MTX, et le placebo, seul ou associé au MTX, dans le traitement de l'AJIp. L'évaluation économique repose sur une modélisation Markov qui couvre une période de sept ans et la vie entière (90 ans). Les états de santé, les taux de probabilité de passage d'un état à un autre et les coefficients d'utilité rattachés aux états de santé sont déterminés d'après les données de l'étude DE038. Selon le fabricant, le cout supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée associé à l'adalimumab durant une période de sept ans, par rapport au placebo seul ou combiné avec le MTX, est de 60 296 \$. Si l'horizon temporel est celui de la vie entière, ce cout s'élève à 25 759 \$. Les analyses de sensibilité univariées et probabilistes indiquent que la modélisation est stable.

Certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- L'évaluation se fonde exclusivement sur la comparaison entre l'adalimumab, seul ou associé au MTX, et le placebo, seul ou associé au MTX, alors que la plupart des régimes d'assurance médicaments publics couvrent plus d'un biomédicament ARMM dans le traitement de l'AJIp, dont l'éta nercept et l'abatacept. Par conséquent, il y aurait eu lieu d'élargir la comparaison à d'autres médicaments.
- Les méthodes de détermination des états de santé et des taux de probabilité de passage d'un état à un autre et de mise en correspondance des données sur la qualité de vie dans cette population n'ont pas été validées.

Des données probantes confirment l'hypothèse de l'efficacité clinique comparable de l'adalimumab et d'autres biomédicaments ARMM dans le traitement de l'AJIp. Le PCEM a comparé le cout de l'adalimumab et celui d'autres biomédicaments ARMM couverts dans cette indication au Canada, à savoir l'éta nercept et l'abatacept. Le cout annuel du traitement par l'adalimumab à la dose de 40 mg (0,8 ml) en injection sous-cutanée est de 19 249 \$, alors que celui de l'éta nercept à raison de 25 mg/ml ou de 50 mg/ml en injection sous-cutanée va de 9 850 \$ à 19 705 \$ et que celui de l'abatacept à la dose de 250 mg/15 ml en injection intraveineuse varie de 7 206 \$ à 28 825 \$. Le cout des autres biomédicaments ARMM comparateurs est fonction de la dose qui, elle, est fonction du poids : si le poids est bas, le cout est bas. Le poids pour lequel le cout de l'abatacept et celui de l'éta nercept sont équivalents à celui de l'adalimumab va de 50 kg à 60 kg. Comme l'adalimumab est offert seulement en flacons de 40 mg à usage unique, il y a du gaspillage quand la dose ne correspond pas au

contenu entier d'un flacon, ce qui contribue à hausser le coût du traitement, tandis que d'autres biomédicaments sont offerts en flacons de divers volumes ou en flacons multidose.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre l'adalimumab et d'autres biomédicaments indiqués dans le traitement de l'AJIp, soit l'éta nercept et l'abatacept. Une comparaison indirecte révèle que ces médicaments sont d'efficacité égale dans la réduction du risque de poussée de la maladie; toutefois, l'analyse voit sa portée limitée par la grande hétérogénéité des essais cliniques examinés.
- L'étude DE038 a exclu les patients atteints d'uvéite; par conséquent, l'efficacité de l'adalimumab dans le traitement de l'uvéite associée à l'AJIp n'a pas été établie dans le cadre d'un essai clinique comparatif et randomisé.
- La phase à double insu de l'étude DE038 ne dit rien à propos de la diminution de la douleur, des lésions ou de la déformation articulaires, de l'utilisation des ressources sanitaires, ni de la satisfaction du patient ou du parent à l'égard du traitement.
- L'étude DE038 a pour principal critère d'évaluation de l'efficacité la réponse ACR-Pedi 30; cependant, la réponse ACR-Pedi 70 est considérée comme un critère d'évaluation plus pertinent.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM note l'absence de données probantes...

- issues de la comparaison directe entre l'adalimumab et d'autres biomédicaments indiqués dans le traitement de l'AJIp.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 19 juin 2013

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

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.

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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels 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.