



Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Novembre 2014

Médicament	Golimumab (Simponi)
Indication	Patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements conventionnels ou chez qui de tels traitements sont médicalement contre-indiqués, y compris la corticothérapie, les aminosalicyles, l'azathioprine ou la mercaptopurine-6.
Demande inscription	Selon les indications
Fabricant(s)	Janssen Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bien-fondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents ; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives ; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La colite ulcéreuse (CU) est une forme de maladie intestinale inflammatoire (MII) qui entraîne des symptômes gastro-intestinaux sévères, comme la diarrhée, des douleurs et des selles sanglantes. L'inflammation peut éventuellement conduire à une altération significative de la muqueuse et à des complications mortelles telles qu'une perforation intestinale et une septicémie. Les patients atteints de CU présentent également un risque plus élevé de malignité, plus particulièrement de cancer du côlon. La CU est une maladie relativement fréquente au Canada, avec une prévalence de 104 000 patients et une incidence de 4 500 par an.

Il existe un certain nombre d'options de traitement pour la CU telles que l'acide aminosalicilylique, les immunomodulateurs, les corticostéroïdes, et plus récemment, les inhibiteurs de facteur de nécrose tumorale (TNF). Le TNF est un médiateur inflammatoire clé; par conséquent, ces inhibiteurs, tous des anticorps monoclonaux, sont des anti-inflammatoires. L'objectif de cette analyse est d'effectuer un examen systématique des effets bénéfiques et nocifs du golimumab (Simponi) sous forme d'injection sous-cutanée aux doses recommandées dans le traitement des patients adultes souffrant de CU modérément à sévèrement active qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un traitement conventionnel ou chez qui un tel traitement est contre-indiqué.

Indication à l'étude
Les patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements conventionnels ou chez qui de tels traitements sont médicalement contre-indiqués, y compris la corticothérapie, les aminosalicylates, l'azathioprine ou la mercaptopurine-6.
Mention d'inscription demandée par le promoteur
Selon les indications

Résultats et interprétation

Études incluses

Deux essais randomisés contrôlés à double insu (ERC) contrôlés par placebo satisfaisaient aux critères d'inclusion pour la présente analyse documentaire systématique. Le programme PURSUIT-SC (*Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment-Subcutaneous*) incluait 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 afin d'établir les posologies à utiliser dans la partie suivante de l'étude. Dans la deuxième partie, une fois la dose la plus faible abandonnée à la suite de l'analyse intermédiaire, 896 nouveaux patients ont reçu aléatoirement du golimumab (GO) 200 mg à 100 mg (dose de départ de 200 mg à la semaine 0, puis de 100 mg à la semaine 2), GO 400 mg–200 mg (dose de départ de 400 mg à la semaine 0, puis de 200 mg à la semaine 2) ou un placebo pendant 6 semaines. L'essai sur le traitement d'entretien PURSUIT-MAINTENANCE incluait 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 pour le traitement continu avec GO 50 mg, GO 100 mg ou un placebo pendant 52 semaines. Le résultat principal de ces deux études était la réponse clinique à la fin du traitement. La réponse clinique était définie comme étant une diminution du niveau de référence du score Mayo de $\geq 30\%$ et ≥ 3 points, s'accompagnant soit d'une diminution du niveau de référence du sous-score des saignements rectaux de ≥ 1 ou d'un sous-score des saignements rectaux de 0 ou 1.

Effacité

Un nombre accru de patients traités par golimumab ont obtenu une réponse clinique par rapport aux patients traités par placebo dans le cadre de l'essai PURSUIT-SC et de l'essai PURSUIT-MAINTENANCE. Ces différences étaient statistiquement significatives par rapport au placebo pour les doses de GO 200 mg–100 mg (52 % contre 30 %, $P < 0,0001$) et GO 400 mg–200 mg (55 % contre 30 %, $P < 0,0001$) dans l'essai PURSUIT-SC et pour les doses de GO 50 mg (47 % contre 31 %, $P = 0,010$) et GO 100 mg (51 % contre 31 %, $P < 0,001$) dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE.

La rémission clinique était définie par un score Mayo ≤ 2 points, sans sous-score individuel > 1 . Une plus grande proportion de patients traités par golimumab ont obtenu une rémission clinique par rapport aux patients traités par placebo dans chacune des études. Les différences par rapport au placebo ont été statistiquement significatives pour les doses de GO 200 mg–100 mg (19 % contre 6 %, $P < 0,0001$) et GO 400 mg–200 mg (18 % contre 6 %, $P < 0,0001$) dans l'essai PURSUIT-SC et pour la dose de GO 100 mg (29 % contre 15 %, $P = 0,003$) dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE ; la dose de GO 50 mg ne différait pas de manière statistiquement significative par rapport au placebo (24 % contre 15 %, $P = 0,091$).

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de trois instruments différents dans chaque étude, et les résultats ont été mitigés selon l'instrument et l'étude. Dans l'essai PURSUIT-SC, les résultats de la qualité de vie étaient statistiquement meilleurs de manière significative pour GO 200 mg–100 mg et GO 400 mg–200 mg par rapport au placebo et ce, avec tous les instruments principaux de mesure de la qualité de vie utilisés : le Formulaire abrégé (36) Sondage sur la santé [SF-36]-Scores globaux de l'état mental et physique, le questionnaire sur la qualité de vie EuroQol 5— *Dimension Quality of Life Questionnaire* [EQ — 5D] et le questionnaire sur la maladie inflammatoire de l'intestin (IBDQ).

Très peu de patients participant à l'essai PURSUIT-MAINTENANCE ont subi une colectomie alors que cet élément n'était pas expressément indiqué dans l'essai PURSUIT-SC.

Effets nuisibles

L'incidence des effets indésirables était de 73 % dans chacun des groupes recevant GO 100 mg et GO 50 mg, et de 66 % dans le groupe recevant le placebo dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE. L'incidence des effets indésirables était semblable entre les groupes recevant GO 100-200 mg (38 %), GO 400 à 200 mg (39 %) et le placebo (38 %) dans l'essai PURSUIT-SC. Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux études étaient la rhinopharyngite et les maux de tête. La CU représentait l'effet indésirable le plus courant dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE. L'incidence d'infection était similaire entre les groupes de l'essai PURSUIT-SC (12 % dans chaque groupe), mais était plus élevée dans chacun des groupes traités par golimumab (39 % chacun) par rapport au groupe recevant le placebo (28 %) dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE. Les tumeurs malignes étaient rares, sans différence de fréquence entre les groupes.

Les effets indésirables graves ont été reportés par 3 % des patients traités par golimumab dans chaque groupe et 6 % des patients traités par placebo dans l'essai PURSUIT-SC. Dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE, 8 % des patients dans les groupes recevant le GO 50 mg et le placebo ont reporté un effet indésirable grave contre 14 % des patients recevant le GO 100 mg. Peu de patients ont abandonné en raison d'effets indésirables dans l'essai PURSUIT-SC, et les taux étaient similaires entre les groupes. Par contre, dans l'essai PURSUIT-MAINTENANCE, 8 % des patients traités par golimumab dans chaque groupe ont abandonné en raison d'effets indésirables comparativement à 11 % des patients traités par placebo.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a fourni une analyse coût-utilité en comparant le golimumab avec le traitement conventionnel, l'infliximab et l'adalimumab. La population cible comprenait des personnes souffrant de CU modérément à sévèrement active à la suite d'une réponse non satisfaisante aux traitements conventionnels, suivie d'un horizon temporel de 10 ans. L'efficacité des traitements d'induction quant à la réponse ou la rémission est issue d'une comparaison indirecte des traitements effectuée par le fabricant. Le fabricant indique que, comparativement au traitement conventionnel, le golimumab 50 mg et 100 mg est associé à un rapport coût-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.

Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a identifié les limitations suivantes dans l'évaluation économique du fabricant :

- Des problèmes avec l'inclusion des résultats de la comparaison indirecte des traitements effectuée par le fabricant quant aux effets du traitement par le golimumab alors que les effets des traitements des comparateurs ont été obtenus directement à partir des données de l'ERC.
- Un manque de transparence des transformations réalisées pour les données d'entrée.
- La relation sous-entendue entre la probabilité des résultats de l'induction et le maintien des résultats au bout d'un an.
- Un horizon temporel prolongé de 10 ans.

En raison des problèmes identifiés, un examen complet du modèle du fabricant et des analyses répétées utilisant d'autres apports cliniques n'était pas possible. Des analyses répétées de l'ERC variant l'horizon temporel du modèle économique du fabricant ont révélé que le RCUD pour le golimumab par rapport au traitement conventionnel pourrait se situer dans une fourchette de 52 000 \$ à 104 000 \$ par QALY pondérée en se basant sur un horizon temporel de 2,5 à 1,25 ans afin de s'aligner avec les données fournies par l'ERC.

Le fabricant a aussi présenté une analyse de minimisation des coûts en comparant le golimumab, infliximab et adalimumab chez les patients souffrant de CU, en se fondant sur l'hypothèse de l'efficacité équivalente et les effets nuisibles, d'après les résultats d'une comparaison indirecte. Le golimumab a entraîné des économies par rapport à l'adalimumab et l'infliximab, excepté lorsque comparé avec l'infliximab chez les patients pesant moins de 60 kg. L'analyse de minimisation des coûts était considérée comme une analyse secondaire étant donné que les traitements biologiques pour la CU ne sont pas répertoriés par la majorité des régimes d'assurance médicaments publics.

Le Simponi (golimumab) utilisé pour le traitement de la CU est disponible sous forme de seringues préremplies de 50 mg/0,5 ml et 100 mg/1,0 ml ou d'auto-injecteurs au prix unique de 1 490,41 \$ par seringue.

Conclusions

Deux essais randomisés contrôlés à double insu comparant le golimumab à un placebo, l'un utilisant un traitement d'induction (PURSUIT-SC) et l'autre utilisant un traitement d'entretien (PURSUIT-MAINTENANCE), ont été inclus dans cette analyse. Pour chacun des essais, les résultats du premier objectif, la réponse clinique, ont été statistiquement nettement en faveur de golimumab, et ce, de manière systématique par rapport au placebo. La rémission n'était statistiquement clairement obtenue que lorsqu'une dose plus élevée de golimumab était administrée dans l'essai d'entretien, toutefois, le golimumab à dose élevée et celui à dose faible ont tous les deux été approuvés par Santé Canada. Ces résultats suggèrent que, bien qu'une réponse clinique soit réalisable à plus faible dose de golimumab, la rémission n'est pas systématique. Les données contradictoires relatives à la qualité de vie remettent en question l'efficacité de golimumab quant à l'amélioration de l'état mental des patients ou de leur état de santé général. Là encore, le traitement ne semble pas améliorer les aspects de la qualité de vie propres à la maladie, excepté lorsqu'une plus forte dose de golimumab est utilisée.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR SIMPONI UC

Les études incluses comprenaient un échantillon trop petit et étaient de trop courte durée pour évaluer adéquatement les résultats clés escomptés tels que la nécessité d'une colectomie ainsi que les effets nuisibles rares tels que la malignité, les infections opportunistes graves et les réactions immunitaires graves. Aucune différence n'a été décelée entre le golimumab et le placebo parmi ces résultats. L'absence de comparaison directe avec d'autres inhibiteurs du TNF limite cet examen.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Résultat	PURSUIT-SC			PURSUIT-MAINTENANCE		
	GO 200 mg– 100 mg	GO 400 mg– 200 mg	Placebo	GO 50 mg	GO 100 mg	Placebo
Réponse clinique						
n/N (%)	133/257 (52)	142/258 (55)	76/256 (30)	72/153 (47)	78/154 (51)	49/156 (31)
RR (IC 95 %)	1,74 (1,40 à 2,18)	1,85 (1,49 à 2,31)		1,50 (1,13 à 2,00)	1,61 (1,22 à 2,13)	
NRST (IC 95 %)	5 (3 à 7)	4 (3 à 6)		6 (4 à 20)	5 (3 à 13)	
Valeur P	P < 0,0001	P < 0,0001		P = 0,010	P < 0,001	
Rémission clinique						
n/N (%)	48/257 (19)	46/258 (18)	16/256 (6)	36/153 (24)	44/154 (29)	24/156 (15)
RR (IC 95 %)	2,99 (1,74 à 5,12)	2,85 (1,66 à 4,90)		1,53 (0,96 à 2,44)	1,86 (1,19 à 2,90)	
NRST (IC 95 %)	8 (6 à 14 ans)	8 (6 à 17 ans)		S.O.	8 (5 à 25)	
Valeur P	P < 0,0001	P < 0,0001		P = 0,091	P = 0,003	
QdV : IBDQ						
Écart-type moyen de base						
Changement de l'écart-type moyen de base						
Valeur P						
QdV : SF-36						
SGEP : Écart-type moyen de base						
Changement de l'écart-type moyen de base	4,5 (7,1)	3,8 (7,6)	2,5 (7,2)			
Valeur P						
SGEM : Écart-type moyen de base						
Changement de l'écart-type moyen de base	4,7 (10,7)	5,1 (10,3)	1,6 (8,8)			
Valeur P						
QdV : EQ – 5D						
Écart-type moyen de base						

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR SIMPONI UC

Résultat	POURSUIT-SC			POURSUIT-MAINTENANCE		
	GO 200 mg– 100 mg	GO 400 mg– 200 mg	Placebo	GO 50 mg	GO 100 mg	Placebo
Changement de l'écart-type moyen de base	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Valeur <i>P</i>	████████	████████		████████	████████	
Colectomie, partielle ou totale						
n/N (%)	NS	NS	NS	████████	████████	████████
Valeur <i>P</i>				████████	████████	
Abandons						
Total, n/N (%)	7/331 (2)	9/332 (3)	13/330 (4)	18/154 (12)	21/154 (14)	18/156 (12)
EIG						
n/N (%)	9/331 (3)	11/332 (3)	20/330 (6)	13/154 (8)	22/154 (14)	12/156 (8)
ACEI						
n/N (%)	1/331 (<1)	1/332 (<1)	3/330 (1)	12/154 (8)	12/154 (8)	17/156 (11)
Infection						
n/N (%)	39/331 (12)	41/332 (12)	40/330 (12)	60/154 (39)	60/154 (39)	44/156 (28)

IC = intervalle de confiance ; EQ — 5D = EuroQol 5 — *Dimension Quality of Life Questionnaire* (questionnaire sur la qualité de vie) ; GO = golimumab ; SGEM = score global de l'état mental ; S.O. = sans objet ; NS = non signalé ; NRST = nombre requis de sujets à traiter ; SGEP = score global de l'état physique ; QdV = qualité de vie ; RR = risque relatif ; EIG = effet indésirable grave ; E-T = écart-type ; ACEI = abandon pour cause d'effet indésirable.