



**RECOMMANDATION FINALE du CCCEM
et
MOTIFS de la RECOMMANDATION**

**ADALIMUMAB
(Humira® – Abbott Laboratories Ltd.)
NOUVELLE INDICATION : LE PSORIASIS**

Description :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de nécrose tumorale (TNF). La nouvelle demande d'examen porte sur une nouvelle indication du médicament. L'adalimumab est indiqué dans le traitement du psoriasis chronique, modéré ou grave, de l'adulte candidat à un traitement systémique. Dans le psoriasis en plaques chronique d'intensité modérée, l'adalimumab ne devrait être employé que lorsque la photothérapie est inefficace ou contre-indiquée.

Autres recommandations du CCCEM à propos de l'adalimumab :

- La polyarthrite rhumatoïde (avis de recommandation finale du CCCEM du 11 février 2005)
- La polyarthrite psoriasique (avis de recommandation finale du CCCEM du 29 novembre 2006)
- La spondylite ankylosante (avis de recommandation finale du CCCEM par suite du réexamen, le 27 juin 2007)
- La maladie de Crohn (avis de recommandation finale du CCCEM du 19 décembre 2007)

Présentation :

L'adalimumab se vend en flacons de 0,8 mL de solution injectable (sous-cutanée) renfermant 40 mg. La posologie recommandée est d'une première dose de 80 mg en injection sous-cutanée, suivie d'une dose de 40 mg, toujours en injection sous-cutanée, aux deux semaines en commençant une semaine après la dose initiale.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'adalimumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du psoriasis grave incapacitant, conformément aux critères suivants :

1. La surface corporelle atteinte est $>10\%$ ou les lésions couvrent une bonne partie du visage, des mains, des pieds ou des organes génitaux.
2. Échec, contre-indication ou intolérance au méthotrexate et à la cyclosporine.
3. Échec de la photothérapie, ou intolérance ou accès impossible à cette option.

La réponse thérapeutique doit être évaluée 16 semaines après l'instauration du traitement par l'adalimumab, et ce traitement ne se poursuit que si la réponse est positive. Les critères de réponse peuvent être la baisse de $\geq 75\%$ de l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis (PASI pour Psoriasis Area Severity Index), une baisse de $\geq 50\%$ du score PASI et une amélioration de ≥ 5 points de l'indice

dermatologique de qualité de vie (DLQI pour Dermatology Life Quality Index) ou une diminution de taille de la surface corporelle atteinte, notamment dans les zones importantes du visage, des mains, des pieds ou des organes génitaux. Le traitement d'entretien par l'adalimumab ne devrait être assuré que s'il est offert à des répondants, selon les critères précités, et à une dose maximale de 40 mg à toutes les deux semaines.

Motifs de la recommandation :

1. Par rapport au placebo et au méthotrexate, l'adalimumab se traduit par des taux de réponse PASI 75 et PASI 100 statistiquement supérieurs, et il améliore les paramètres de la qualité de vie examinés. L'un des essais a analysé un sous-groupe de patients ayant déjà subi deux traitements systémiques et de la photothérapie dans les 12 mois précédant le début de l'essai. Les taux de réponse PASI 75 et PASI 100 sont semblables dans le groupe ayant subi des traitements systémiques et de la photothérapie et dans le groupe comparateur.
2. Dans l'ECR de plus grande envergure, les patients n'ayant pas manifesté de réponse PASI 75 après 16 semaines de traitement (29 % du groupe) ont été peu enclins à répondre après 28 semaines (17 %) et après 52 semaines (16 %) de traitement.
3. À la dose d'entretien recommandée, le coût annuel du traitement par l'adalimumab, soit 18 191 \$, est moindre que celui de l'efalizumab (21 420 \$), dont la présence parmi les médicaments assurés a été recommandée par le Comité.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique de trois essais cliniques comparatifs et randomisés à double insu (N=1 232) évaluant l'effet de l'adalimumab chez des adultes souffrant de psoriasis en plaques modéré ou grave ou de psoriasis toujours actif malgré des traitements en application topique. Les trois essais ont pour principal critère de jugement le nombre de personnes dont le score PASI diminue de ≥ 75 %. Cette issue principale est évaluée après 12 ou 16 semaines de traitement. L'un des essais a recruté des personnes n'ayant pas été traitées auparavant par un anti-TNF. Un autre compare l'adalimumab au placebo, et compte 150 patients ayant déjà subi un traitement par un agent biologique. Le dernier compare l'adalimumab au méthotrexate et au placebo chez des personnes jamais soumises à un traitement par un anti-TNF ou le méthotrexate.

L'adalimumab amène une amélioration statistiquement significative des taux de réponse PASI 75 et PASI 100, de l'indice DLQI, de l'évaluation globale du patient et de l'évaluation globale du médecin, comparativement au placebo. Le nombre de patients nécessaires à traiter (NNT) pour obtenir une réponse PASI 75 est de deux après de 12 à 16 semaines de traitement, par rapport au placebo. L'adalimumab se traduit également par une amélioration statistiquement significative du taux de réponse PASI 75 par comparaison avec le méthotrexate chez les patients jamais traités auparavant par un anti-TNF ou le méthotrexate.

Les résultats de la période de prolongation des essais, où le traitement est administré sans insu, indiquent que les patients qui n'ont pas manifesté de réponse à l'adalimumab après 16 semaines de traitement n'en manifesteraient probablement pas si le traitement se poursuivait. Ils font ressortir également que le taux de réponse diminue avec le temps, mais que l'adalimumab maintient mieux la réponse dans la période allant de la 33^e à la 52^e semaine de traitement que le placebo.

La durée des phases à double insu des essais cliniques est trop brève pour être en mesure d'évaluer le risque relatif d'effets néfastes graves. La monographie de l'adalimumab souligne le potentiel d'effets indésirables graves, notamment les infections et les tumeurs malignes, un danger commun à tous les anti-

Programme commun d'évaluation des médicaments

TNF. De l'information récente sur la surveillance postcommercialisation de l'adalimumab confirme la nécessité de surveiller étroitement l'apparition de signes et de symptômes d'une complication infectieuse.

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant l'adalimumab à d'autres options thérapeutiques (méthotrexate, cyclosporine, étanercept, efalizumab, aléfacept, infliximab) dans le traitement du psoriasis modéré ou grave. Compte tenu de l'absence d'information clinique comparative sur les agents biologiques, et de la place de l'adalimumab dans ce traitement, soit en cas d'échec de la cyclosporine (de 4 108 \$ à 6 193 \$ par an) et du méthotrexate (324 \$ par an), le Comité juge que la comparaison de coût la plus valide alors est la comparaison entre l'adalimumab et les autres agents biologiques disponibles. À la dose d'entretien recommandée, le coût annuel du traitement par l'adalimumab, soit 18 191 \$, est inférieur à celui de l'étanercept (20 377 \$), de l'efalizumab (21 420 \$), de l'infliximab (25 220 \$) et de l'aléfacept (29 976 \$).

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité a examiné des rapports soulevant de graves préoccupations sur l'innocuité des anti-TNF. Il est de la première importance de soupeser les risques du traitement, notamment le risque d'infections et le risque de cancers, pour déterminer lesquels l'emportent des avantages ou des désavantages.
3. Au vu du coût élevé des agents biologiques, étendre l'accès à la photothérapie dans les régions où elle n'est pas disponible actuellement devrait être envisagé.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.