

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

**TROISIÈME NOUVELLE PRÉSENTATION D'ADALIMUMAB
(Humira[®] – Abbott Laboratories Ltd.)**

Description :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de nécrose tumorale (TNF). Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a déjà examiné l'adalimumab dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (voir sa recommandation finale du 11 février 2005), dans le traitement de la polyarthrite psoriasique (voir sa recommandation finale du 29 novembre 2006) et dans le traitement de la spondylite ankylosante (voir sa recommandation finale du 27 juin 2007). La nouvelle demande d'examen porte sur une nouvelle indication du médicament, soit la maladie de Crohn. L'adalimumab est d'usage autorisé dans la réduction des signes et symptômes de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, de l'adulte, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de réponse insuffisante au traitement classique, y compris les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs. Le médicament est également indiqué dans la diminution des signes et des symptômes de la maladie de Crohn, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de perte de réponse ou d'intolérance à l'infliximab.

Présentation :

L'adalimumab se vend en flacons de 0,8 mL de solution injectable (sous-cutanée) renfermant 40 mg. La posologie d'induction recommandée est de 160 mg à une reprise, puis de 80 mg deux semaines plus tard. La posologie d'entretien recommandée chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn est de 40 mg aux deux semaines, en commençant la 4^e semaine du traitement.

Recommandation :

Le Comité recommande que l'adalimumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, en cas de contre-indications ou de réponse insuffisante à une cure appropriée d'acide amino-5-salicylique et de corticostéroïdes ou d'une autre cure immunosuppressive. Le traitement commence par une dose d'induction de 160 mg, suivie de 80 mg deux semaines plus tard. La réponse thérapeutique à l'adalimumab devrait être évaluée quatre semaines après la première dose d'induction, en vertu d'un critère comme la diminution de 100 points de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI). La pleine couverture du traitement d'entretien par l'adalimumab ne devrait être offerte qu'aux personnes qui répondent au traitement, tel qu'il est précisé ci-dessus, et à une dose maximale de 40 mg aux deux semaines.

Motifs de la recommandation :

Programme commun d'évaluation des médicaments

1. L'adalimumab est d'efficacité supérieure à celle du traitement standard s'agissant d'induire et de maintenir la rémission, et des études démontrent qu'il améliore les mesures de la qualité de vie pendant les phases d'induction et de maintien du traitement.
2. Il ne semble pas avantageux de poursuivre le traitement par l'adalimumab chez les patients qui ne répondent pas durant la phase d'induction du traitement.
3. Le coût annuel du traitement par l'adalimumab est de 20 700 \$ la première année et de 18 000 \$ les années subséquentes, un coût beaucoup plus élevé que celui du traitement standard (corticostéroïdes, sulfasalazine et immunosuppresseurs), mais inférieur à celui de l'infliximab (29 000 \$ la première année et 22 000 \$ par la suite), autre anti-TNF employé dans cette indication. Selon l'évaluation économique du fabricant, l'adalimumab est économique par rapport à l'infliximab, et son coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée est de 113 000 \$ en comparaison avec le traitement standard sur un horizon temporel de 56 semaines. Même si son coût supplémentaire de la QALY gagnée est supérieur au seuil généralement admis, l'infliximab est assuré par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics dans l'indication de la maladie de Crohn.
4. Compte tenu qu'il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui évaluent l'impact de l'augmentation de la dose d'entretien d'adalimumab au-delà de 40 mg aux deux semaines, et que l'emploi des anti-TNF soulève des préoccupations au chapitre de l'innocuité, le Comité estime préférable de ne pas augmenter la dose au-delà de ce point.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique d'ECR à double insu sur la maladie de Crohn active, modérée ou grave. Quatre essais cliniques comparatifs avec placebo satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique : deux essais d'induction de quatre semaines et deux essais d'entretien d'un an. Tandis que les quatre essais cliniques ont recruté des patients dont l'état n'était pas bien maîtrisé par le traitement classique, un essai sur l'induction et un essai sur le maintien ont également recruté des patients dont la réponse s'est affaiblie ou qui ne peuvent tolérer l'infliximab.

Dans les essais sur la phase d'induction, qui comptent 624 patients au total, l'adalimumab produit une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie et du taux de rémission, en vertu d'un indice d'activité de la maladie inférieur à 150 (nombre de patients à traiter [NPT] = 4 à 7).

Dans l'un des ECR sur le traitement d'entretien, l'adalimumab est administré sans insu pendant quatre semaines, puis les 499 patients qui ont répondu à l'induction et les 279 patients qui n'y ont pas répondu ont été répartis au hasard dans le groupe du traitement d'entretien par l'adalimumab et dans le groupe sous placebo. Chez les non-répondants, il n'y a pas de différence sur le plan du taux de rémission entre l'adalimumab et le placebo après un an de traitement. Chez les répondants (la réponse étant définie comme une diminution de ≥ 70 points de l'indice d'activité de la maladie), l'adalimumab amène une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie et du taux de rémission (NPT=4) après un an de traitement. Dans l'autre essai, 55 participants sont répartis de façon aléatoire dans le groupe de l'adalimumab et dans le groupe du placebo. Après 56 semaines de traitement, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes des points de vue du taux de rémission, de la qualité de vie ou de l'arrêt de la corticothérapie.

Parce que tous les patients ont été traités par l'adalimumab avant la répartition aléatoire dans les ECR sur la phase de maintien, il est difficile de tirer une conclusion ferme quant aux effets néfastes potentiels de l'adalimumab comparativement à ceux du placebo. La monographie du produit souligne le risque d'effets

Programme commun d'évaluation des médicaments

indésirables graves, tels les infections et les néoplasies, sujets de préoccupation dans l'usage prolongé des anti-TNF.

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.

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.