



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia — UCB Canada inc.)

Indication : la spondylarthrite ankylosante

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter le certolizumab pegol (CZP) aux listes de médicaments assurés dans la diminution des signes et des symptômes de la spondylarthrite ankylosante (SA) active chez l'adulte qui n'a pas présenté de réponse suffisante au traitement classique, pourvu que les conditions ci-dessous soient remplies :

Conditions :

- Incrire selon les mêmes modalités que les autres biomédicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) indiqués dans le traitement de la SA.
- Le cout annuel du traitement de la SA par le CZP pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le cout annuel du traitement de la SA par le moins cher des biomédicaments ARMM remboursés.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (AS-001) démontre que le CZP dans le traitement de la SA, à raison de 200 mg toutes les deux semaines ou de 400 mg toutes les quatre semaines, produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la réponse clinique, de l'activité de la maladie et de la capacité fonctionnelle en 12 et 24 semaines comparativement au placebo.
2. Au prix indiqué de 664,51 \$ la seringue préremplie de 200 mg/ml, le cout annuel du traitement par le CZP pour les patients dont le poids va de 61 à 80 kg est supérieur à celui du golimumab (+1 028 \$) et de l'adalimumab (+21 \$) et inférieur à celui de l'étanercept (-1 048 \$), de l'infliximab de marque (-20 231 \$ à -12 331 \$) et de l'infliximab biosimilaire (produit biologique ultérieur) (-6 729 \$ à -1 529 \$) la première année de traitement.

Contexte :

Le CZP en solution pour injection sous-cutanée est d'usage autorisé dans les indications que voici : la prise en charge de la SA chez l'adulte qui n'a pas présenté de réponse suffisante au traitement classique, la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde active modérée ou grave et la prise en charge de l'arthrite psoriasique active modérée ou grave. Le présent examen du

Programme commun d'évaluation des médicaments

Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) porte sur la prise en charge de la SA active chez l'adulte qui n'a pas suffisamment répondu au traitement classique. La dose d'attaque recommandée chez l'adulte dans le traitement de la SA est de 400 mg en 2 injections sous-cutanées de 200 mg aux semaines 0, 2 et 4. La dose d'entretien recommandée est de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots portant sur le CZP dans le traitement de la SA, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

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

- Parmi les symptômes de la SA, citons la douleur articulaire sacro-iliaque, la douleur aux hanches, la lombalgie irradiant au cou, la raideur matinale, la fatigue et la dépression. Les symptômes, l'incapacité et l'exécution difficile des activités courantes diminuent la qualité de vie des malades.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques, des ARMM biologiques ou non biologiques et l'exercice physique composent le traitement actuel de la SA. Les patients soulignent la nécessité d'avoir à leur disposition plusieurs options thérapeutiques, car les biomédicaments ne sont pas efficaces pour tous, et la réponse thérapeutique peut varier d'une personne à une autre.
- Les AINS et l'exercice physique sont efficaces dans la maîtrise de la maladie d'intensité légère, mais la maladie peut avoir des effets dévastateurs quand elle s'aggrave ou qu'elle ne répond pas au traitement.
- Les options thérapeutiques indiquées dans la prise en charge de la SA sont moins nombreuses que dans d'autres formes d'arthrite.

Essais cliniques

Un ECR de phase 3, à double insu, satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique du PCEM. Les participants de l'essai AS-001, 325 adultes atteints de spondylarthrite axiale active, dont 178 présentant une SA et 147 une spondylarthrite axiale non radiographique, sont randomisés (1:1:1) dans les groupes du CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines, du CZP à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines et du placebo. La période de traitement s'étend sur 24 semaines. Conformément à l'indication autorisée par Santé Canada, le Comité s'est penché exclusivement sur les résultats dans le sous-groupe atteint de SA.

Critères d'évaluation

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

- La réponse ASAS-20 selon la SpondyloArthritis International Society (ASAS pour assessment of SpondyloArthritis International Society) — à savoir l'amélioration minimale de 20 % et l'amélioration absolue d'au moins 1 unité à une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10 dans 3 de 4 domaines.

- La réponse ASAS-40 — à savoir l'amélioration minimale de 40 % et l'amélioration absolue d'au moins 1 unité dans 3 de 4 domaines ASAS.
- L'activité de la maladie — évaluée selon l'indice Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Questionnaire que remplit le malade, il permet d'évaluer la gravité de la fatigue, de la douleur et de l'enflure des articulations vertébrales et périphériques, de l'enthésopathie et de la raideur matinale d'une semaine à une autre. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) dans l'interprétation des scores est de 10 mm à une échelle visuelle analogique (ÉVA) ou de 22,5 % par rapport au score de référence.
- L'état fonctionnel et l'incapacité — évalués selon les indices Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) et Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) :
 - L'indice BASFI est calculé d'après un questionnaire de 10 items portant précisément sur la maladie, qui mesure l'état physique fonctionnel. La DMIC est de 7 mm à l'ÉVA ou de 17,5 % par rapport au score de référence.
 - L'indice BASMI reflète la mobilité de la colonne vertébrale en fonction de cinq mesures cliniques : rotation cervicale, distance du tragus au mur, flexion lombaire, distance intermalléolaire et flexion vertébrale latérale. La DMIC n'a pas été déterminée.
- La qualité de vie liée à la santé — évaluée selon les questionnaires Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) et EuroQol Health Status (EQ-5D).
- Le questionnaire ASQoL à 18 items, portant précisément sur la maladie et destiné à mesurer la qualité de vie liée à la santé de la personne atteinte de SA.
- Le questionnaire Short Form-36 (SF-36) — instrument de 36 items évaluant l'état de santé en général; il couvre huit domaines : capacité physique fonctionnelle, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perceptions de la santé en général et restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs. La note au sommaire de l'état physique (SÉP) et celle au sommaire de l'état mental (SÉM) vont de 0 à 100; plus la note est haute, meilleur est l'état de santé.
- La productivité — évaluée à l'aide du Work Productivity Survey (WPS), qui comprend neuf questions destinées à déterminer les répercussions de l'arthrite sur la productivité à la maison et ailleurs dans les quatre semaines précédentes.
- Les évènements indésirables graves, l'ensemble des évènements indésirables et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Efficacité

- Le CZP, aux deux doses, se révèle statistiquement supérieur au placebo quant à la proportion de patients manifestant une réponse ASAS-20. La différence de proportion entre CZP (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) et le placebo va comme suit :
 - 12 semaines : 20,1 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,7 % à 37,5 %) et 27,4 % (IC à 95 % de 9,7 % à 45,2 %);
 - 24 semaines : 34,4 % (IC à 95 % de 17,7 % à 51,1 %) et 36,3 % (IC à 95 % de 19,1 % à 53,5 %).
- Du point de vue de la réponse ASAS-40, le CZP aux deux doses est statistiquement supérieur au placebo, la différence de proportion entre CZP (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) et le placebo va comme suit :
 - 12 semaines : 20,7 % (IC à 95 % de 5,0 % à 36,4 %) et 30,7 % (IC à 95 % de 14,1 % à 47,3 %);

- 24 semaines : 31,9 % (IC à 95 % de 16,5 % à 47,3 %) et 43,1 % (IC à 95 % de 27,2 % à 59,1 %).
- Le CZP aux deux doses est également statistiquement supérieur au placebo sous l'angle de l'amélioration des indices BASDAI et BASFI. La différence moyenne entre le CZP (200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines) et le placebo va comme suit :
 - BASDAI (12 semaines) : -1,49 (IC à 95 % de -2,20 à -0,78) et -1,40 (IC à 95 % de -2,15 à -0,66);
 - BASDAI (24 semaines) : -1,87 (IC à 95 % de -2,57 à -1,16) et -1,85 (IC à 95 % de -2,59 à -1,11);
 - BASFI (12 semaines) : -1,15 (IC à 95 % de -1,88 à -0,42) et -1,13 (IC à 95 % de -1,89 à -0,36);
 - BASFI (24 semaines) : -1,62 (IC à 95 % de -2,38 à -0,86) et -1,55 (IC à 95 % de -2,34 à -0,75).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le CZP (les deux groupes) et le placebo sous l'angle du score linéaire BASMI.
- Pour ce qui est de la qualité de vie liée à la santé, le CZP aux deux doses amène une amélioration numériquement plus grande selon les questionnaires ASQoL et SF-36 en 12 semaines que ne le fait le placebo. Les patients traités par le CZP font état d'une amélioration de leur mobilité, de leur capacité à prendre soin d'eux-mêmes et de l'exécution des activités courantes (dimensions EQ-5D) au terme de 12 semaines.
- Il y a une différence statistiquement significative entre le CZP à raison de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo à l'une des huit questions du WPS, et entre le CZP à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo pour cinq des huit questions, au terme de 12 semaines. Au terme de 24 semaines, il y a une différence statistiquement significative entre le CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo pour ce qui est de trois des huit questions, et entre le CZP à raison de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo pour ce qui est de quatre des huit questions.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant, qui s'inscrit dans un horizon temporel de trois ans, compare le CZP aux quatre ARMM biologiques (adalimumab, étanercept, golimumab et infliximab) d'usage autorisé dans la réduction des signes et des symptômes de la SA active chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment au traitement classique. Le postulat de l'efficacité équivalente de ces médicaments s'appuie sur les résultats d'une comparaison de traitements mixte financée par le fabricant, évaluant les principaux paramètres de l'efficacité (réponses ASAS-20 et ASAS-40, indices BASDAI et BASFI et questionnaire SF-36), mais pas

l'innocuité. Dans son analyse de référence, le fabricant tient compte seulement du coût d'acquisition des médicaments et pose l'hypothèse d'un patient pesant 80 kg, d'une observance thérapeutique complète (100 %) et de l'absence d'abandons.

Le PCEM a relevé des lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- Le choix de l'horizon temporel de trois ans dans l'analyse de référence est arbitraire. Si l'on envisage une période d'un an, le CZP est plus coûteux que le golimumab et l'adalimumab. Le PCEM a appliqué un taux de cessation de 30 % pour tous les ARMM biologiques après la première année, et de 10 % chaque année subséquente; de cette façon, l'économie actualisée associée au CZP en trois ans est plus basse que ce que rapporte le fabricant (économie allant de 136 \$ à 30 937 \$ plutôt que de 760 \$ à 39 065 \$).
- Le PCEM estime que la portée de la comparaison de traitements mixte est limitée par plusieurs aspects, notamment l'absence de données comparatives sur l'innocuité, l'hétérogénéité des études retenues et l'incertitude quant à l'efficacité à long terme des traitements.

Le PCEM a également tenu compte de la présence sur le marché de l'infliximab biosimilaire, moins cher que l'infliximab d'origine.

Au prix de 664,51 \$ la seringue préremplie de 200 mg/ml, le coût du traitement par le CZP chez le patient dont le poids va de 61 à 80 kg s'élève à 19 271 \$ la première année et à 17 277 \$ les années suivantes. Le CZP coûte plus cher que le golimumab (+1 028 \$) et l'adalimumab (+21 \$), mais moins cher que l'étanercept (-1 048 \$), que l'infliximab de marque (-20 231 \$ à -12 331 \$) et que l'infliximab biosimilaire (PBU) (-6 729 \$ à -1 529 \$) la première année de traitement. Par la suite, le CZP pourrait être moins coûteux que les autres options offertes dans cette indication (économie variant de 965 \$ à 10 374 \$) sauf en ce qui concerne l'infliximab biosimilaire (PBU) (3 flacons ou moins par administration toutes les 8 semaines, coût supplémentaire allant de 377 \$ à 4 602 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Étant donné la petite taille de l'échantillon, une conclusion probante a pu être tirée des analyses de sous-groupes en fonction du traitement antérieur par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou du taux de protéine C réactive.
- La comparaison de traitements mixte indique que le CZP est aussi efficace que l'étanercept, l'adalimumab et le golimumab, mais moins efficace que l'infliximab, en 12 semaines sur les plans de la réponse ASAS-20 et des indices BASDAI et BASFI. Mais, l'hétérogénéité des études examinées ne fait pas l'objet d'une évaluation complète dans la comparaison mixte, d'où la difficulté d'en tirer une conclusion ferme.
- La comparaison de traitements mixte du fabricant n'évalue pas les aspects de l'innocuité; par conséquent, il est impossible de déterminer l'innocuité comparative du CZP par rapport aux autres ARMM biologiques.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- La comparaison directe entre le CZP et d'autres ARMM biologiques sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de la SA.

- L'essai clinique AS-001 a exclu les patients ayant subi un échec thérapeutique avec un inhibiteur du TNF.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 18 mars 2015

Absences :

Un membre est absent.

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 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.