



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia — UCB Canada inc.) Indication : l'arthrite psoriasique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter le certolizumab pégol (CZP) aux listes de médicaments assurés, en monothérapie ou en association avec le méthotrexate, dans la diminution des signes et des symptômes et le ralentissement de la progression des lésions structurales visibles à la radiographie chez l'adulte atteint d'arthrite psoriasique (AP) active modérée ou grave lorsque le traitement par un ou des antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) a échoué, pourvu que les conditions ci-dessous soient remplies :

Conditions :

- Inscription sur la liste des médicaments selon les mêmes modalités que les autres biomédicaments antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM) indiqués dans le traitement de l'AP.
- Le coût annuel du traitement de l'AP par le CZP pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le coût annuel du traitement de l'AP par le moins cher des biomédicaments ARMM remboursés.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et à double insu (RAPID-PsA; N = 409), dont les participants sont atteints d'AP active, démontre que le CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines, produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique sous l'angle du taux de réponse ACR 20 selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) en 12 semaines de traitement.
2. Au prix indiqué de 664,51 \$ la seringue préremplie de 200 mg/ml, le coût annuel du traitement par le CZP pour les patients dont le poids va de 61 à 80 kg s'élève à 19 271 \$ la première année et à 17 277 \$ les années suivantes; ce coût est supérieur à celui du golimumab (+1 028 \$) et à celui de l'adalimumab (+21 \$), mais inférieur à celui de l'étanercept (-1 048 \$), à celui de l'infliximab de marque (-12 331 \$), à celui de l'infliximab biosimilaire (produit biologique ultérieur) (-1 529 \$) et à celui de l'ustékinumab (-3 695 \$) la première année de traitement, selon les prix connus.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Le CZP en solution pour injection sous-cutanée est d'usage autorisé dans les indications que voici : le traitement de l'AP active de forme modérée ou grave en cas d'échec d'un ou de plusieurs ARMM; le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée ou grave chez l'adulte. Le présent examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) porte sur la prise en charge de l'AP active chez l'adulte pour qui un ou des ARMM ont échoué.

La dose d'attaque recommandée chez l'adulte dans le traitement de l'AP 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 l'AP, 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 :

- Les symptômes de l'AP sont multiples, entravent l'exécution des activités courantes et altèrent grandement la qualité de vie. La douleur, l'enflure et la raideur persistantes dues à l'inflammation peuvent être incapacitantes, empêcher le malade d'accomplir ses tâches habituelles et causer de l'insomnie et de la fatigue chronique. Les manifestations cutanées de l'AP, lorsqu'elles sont visibles, peuvent générer de l'anxiété et la dépression.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, des analgésiques, des ARMM biologiques ou non biologiques et l'exercice physique composent le traitement actuel de l'AP. Les patients font remarquer l'hétérogénéité de la réponse d'un patient à un autre et l'effet qui s'estompe chez certains. Ils soulignent la nécessité d'avoir à leur disposition une vaste gamme d'options thérapeutiques dans l'espoir d'avoir accès à un traitement efficace.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre un ECR de phase 3 à double insu (RAPID-PsA; N = 409). Les participants sont des adultes atteints d'AP active pour qui un ou des ARMM ont échoué. La proportion de patients ayant subi un échec thérapeutique avec un ou des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale a été plafonnée à environ 40 %. L'étude compare le CZP à raison de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines au placebo des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité pendant 24 semaines.

Critères d'évaluation

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

- La réponse ACR — critère composite, correspondant à une amélioration de $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ du décompte des articulations enflées et douloureuses accompagnée d'une amélioration de même ampleur de trois de cinq autres paramètres du critère, à savoir l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ou le médecin (échelle visuelle)

analogique [ÉVA] de 10 cm), le questionnaire d'évaluation de l'état de santé, l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient, le taux de protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE).

- La réponse Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) — soit la diminution des signes et symptômes de la maladie illustrée par le décompte des articulations douloureuses ou enflées, l'évaluation globale du médecin (échelle de Likert allant de 0 à 5) et l'évaluation globale du patient (échelle de Likert allant de 0 à 5). Celui qui répond au traitement est celui qui présente une diminution minimale de 30 % du nombre d'articulations douloureuses ou enflées et une baisse d'un point à l'échelle d'évaluation globale par le patient ou le médecin, sans aggravation de son état selon d'autres scores.
- L'indice d'activité de la maladie DAS 28 et protéine CRP — l'indice DAS 28 (CRP) consiste en quatre composantes : articulations enflées (sur 28), articulations douloureuses (sur 28) évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et taux de protéine CRP. Le score va de 0 à 9,4; plus il est élevé, plus la maladie est active. Les valeurs du seuil de rémission, du seuil de faible activité de la maladie et du seuil de haute activité de la maladie sont respectivement de 2,6, de 3,2 et de 5,1.
- La réponse d'European League Against Rheumatism (EULAR) — la réponse qualifiée de « bonne » correspond à une amélioration de $> 1,2$ et à un score $\leq 3,2$ (la gamme de scores va de 0 à 28) à l'indice DAS 28 (CRP).
- L'indice Psoriasis Area and Severity Index (PASI) — qui mesure l'étendue et la gravité des lésions et la réponse thérapeutique du patient (score allant de 0 à 72).
- Le questionnaire HAQ — outil d'autoévaluation portant sur huit domaines (se vêtir et voir à ses soins personnels, se lever, manger, marcher, hygiène, toucher, agripper et activités); la difficulté qu'éprouve le patient dans l'exécution de ces activités est notée de 0 (aucune difficulté) à 3 (incapable d'exécuter l'activité).
- Le questionnaire Short Form-36 (SF-36) — instrument d'évaluation de l'état de santé général comportant 36 items répartis dans huit domaines : capacité fonctionnelle physique, 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.
- L'instrument Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) — questionnaire sur la qualité de vie liée à l'arthrite psoriasique comptant 20 items et dont le score va de 0 à 20. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie liée à la santé se détériore.
- Le score de Sharp total modifié (SSTm) — évalue la présence d'érosion aux mains et aux pieds et le pincement articulaire aux mains, aux poignets et aux pieds. Chacune des zones évaluées fait l'objet de ces deux notations; le score total consiste en la somme de tous les scores. L'érosion est notée à 16 sites articulaires de la main et du poignet et à 12 sites articulaires au pied à l'aide d'une échelle de 6 points allant de 0 à 5. Le pincement est évalué à 15 sites articulaires de la main et du poignet et à 6 sites articulaires au pied à l'aide d'une échelle de 5 points allant de 0 à 4. Le score SSTm va de 0 à 528; plus il est élevé, plus la maladie est avancée.
- 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude RAPID-PsA sont la réponse ACR 20 au terme de 12 semaines (les deux doses [200 mg toutes les 2 semaines et 400 mg toutes les 4 semaines] évaluées séparément) et la variation du SSTm en 24 semaines (les deux régimes de CZP réunis).

Efficacité

- Le CZP aux deux doses se révèle statistiquement supérieur au placebo quant à la proportion de patients présentant une réponse ACR 20. La différence de proportion entre le CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo et entre le CZP à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo va comme suit :
 - 12 semaines : 33,7 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 22,8 % à 44,6 %) et 27,6 % (IC à 95 % de 16,5 % à 38,7 %);
 - 24 semaines : 40,2 % (IC à 95 % de 29,5 % à 51,0 %) et 32,8 % (IC à 95 % de 21,8 % à 43,8 %).
- Le CZP aux deux doses est également statistiquement supérieur au placebo du point de vue de la réponse ACR 50 et ACR 70, de l'indice DAS 28, de la réponse bonne selon l'EULAR et de la réponse PsARC aux semaines 12 et 24. Selon les calculs du PCEM, la différence de proportion au terme de 24 semaines entre le CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo et entre le CZP à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo va comme suit :
 - ACR 50 : 32 % (IC à 95 % de 22 % à 42 %) et 28 % (IC à 95 % de 18 % à 37 %);
 - ACR 70 : 24 % (IC à 95 % de 16 % à 32 %) et 19 % (IC à 95 % de 11 % à 27 %);
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- La proportion de patients chez qui l'on note une amélioration de $\geq 0,3$ au questionnaire HAQ est statistiquement plus grande dans les groupes du CZP que dans le groupe du placebo. La différence absolue moyenne entre le CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo et entre le CZP à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo va comme suit :
 - 12 semaines : 24,3 % (IC à 95 % de 13,5 % à 35,1 %) et 27,6 % (IC à 95 % de 16,7 % à 38,5 %);
 - 24 semaines : 33,8 % (IC à 95 % de 23,5 % à 44,2 %) et 32,7 % (IC à 95 % de 22,3 % à 43,1 %).
- La proportion de patients manifestant une diminution de 75 % ou de 90 % des éléments de l'indice PASI est statistiquement plus grande dans les groupes du CZP que dans le groupe du placebo aux semaines 12 et 24. La différence de proportion au terme de 24 semaines entre le CZP à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo et entre le CZP à la dose de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo va comme suit :
 - PASI 75 : 47,1 % (IC à 95 % de 34,6 % à 59,7 %) et 45,4 % (IC à 95 % de 32,1 % à 58,8 %);
 - PASI 90 : 40,9 % (IC à 95 % de 29,4 % à 52,3 %) et 29,7 % (IC à 95 % de 17,9 % à 41,6 %).

- La variation moyenne du score du SÉP et du score du SÉM du SF-36 en 12 semaines et en 24 semaines est statistiquement plus grande dans les deux groupes du CZP que dans le groupe du placebo. La différence moyenne selon les moindres carrés en 24 semaines entre le CZP à raison de 200 mg toutes les 2 semaines et le placebo et entre le CZP à raison de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo va comme suit :
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- L'amélioration de la qualité de vie selon le questionnaire PsAQoL est statistiquement plus grande dans les groupes du CZP que dans le groupe du placebo aux semaines 12 et 24.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du CZP et le groupe du placebo quant au SSTm au terme de 24 semaines lorsque la méthode d'imputation des données manquantes choisie au préalable est appliquée. Dans une analyse ultérieure, où la variation médiane du SSTm dans toute la population à l'étude est la valeur utilisée en cas de données manquantes, le CZP produit une réduction statistiquement significative de la progression radiographique comparativement au placebo (variation moyenne selon les moindres carrés du SSTm : 0,06 pour les groupes du CZP réunis, 0,28 pour le groupe du placebo, $P = 0,007$).
- 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 des huit questions du WPS, et entre le CZP à raison de 400 mg toutes les 4 semaines et le placebo pour ce qui est de cinq des huit questions.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients subissant un incident indésirable grave est respectivement de 5,8 %, de 9,6 % et de 4,4 % 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 proportion de patients qui mettent un terme prématurément à leur participation à l'essai clinique en raison d'effets indésirables est respectivement de 2,9 %, de 4,4 % et de 1,5 % 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 proportion de patients qui subissent un incident indésirable attribuable au traitement est respectivement de 68,1 %, de 71,1 % et de 67,6 % 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. Les incidents indésirables les plus fréquents dans les trois groupes (CZP à raison de 200 mg toutes les 2 semaines, CZP à raison de 400 mg toutes les 4 semaines et placebo) sont la rhinopharyngite ([REDACTED], [REDACTED] et 7,4 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures ([REDACTED], [REDACTED] et 5,1 %).

Cout 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 et le ralentissement de la progression des lésions structurales visibles à la radiographie chez l'adulte atteint d'AP active modérée ou grave lorsque le traitement par un ou des ARMM a échoué. L'ustékinumab n'est pas pris en considération dans l'analyse de référence, car il ne figurait pas sur la liste de médicaments d'un régime d'assurance médicaments provincial dans cette indication au moment de la demande d'examen du CZP. Le postulat de l'efficacité équivalente de ces médicaments

s'appuie sur les résultats d'une comparaison de traitements mixte évaluant les réponses ACR 20, ACR 50, PsARC et PASI 75, les scores aux questionnaires HAQ-DI et SF-36, la douleur et la fatigue au terme de 24 semaines (l'innocuité n'est pas évaluée). 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 juge que certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- 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 22 465 \$ plutôt que de 760 \$ à 27 985 \$).
- 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 indiqué de 664,51 \$ la seringue préremplie de 200 mg/ml, le coût annuel du traitement par le CZP pour les patients dont le poids va de 61 à 80 kg s'élève à 19 271 \$ la première année et à 17 277 \$ les années suivantes; ce coût est supérieur à celui du golimumab (+1 028 \$) et à celui de l'adalimumab (+21 \$), mais inférieur à celui de l'étanercept (-1 048 \$), à celui de l'infliximab de marque (-12 331 \$) et à celui de l'infliximab biosimilaire (produit biologique ultérieur) (-1 529 \$) la première année de traitement. Le CZP est également moins cher que l'ustékinumab (-3 695 \$) selon le prix remboursé dans les autres indications. Après la première année de traitement, 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 dose, coût supplémentaire allant de 377 \$ à 4 602 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- L'un des critères d'admissibilité à l'essai clinique RAPID-PsA voulait que la vitesse de sédimentation érythrocytaire soit d'au moins 28 mm/heure ou que le taux de protéine CRP soit au-dessus de la limite supérieure de l'écart normal. Le clinicien expert consulté par le PCEM fait remarquer qu'en pratique clinique courante bon nombre de patients seront traités par un ARMM biologique sans que les marqueurs de l'inflammation soient si élevés. Les résultats de l'essai clinique ne sont peut-être pas applicables aux patients dont la vitesse de sédimentation est moindre.
- 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.

- La comparaison de traitements mixte indique que le CZP est aussi efficace que l'étanercept, l'adalimumab, le golimumab, l'infliximab et l'ustékinumab. 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.
- Avec la méthode d'imputation choisie au préalable pour assigner une valeur en cas de données manquantes, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le CZP et le placebo quant à la variation du SSTm en 24 semaines (l'un des deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité de l'essai clinique).

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 l'AP.

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.