

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia – UCB Canada Inc.)

Indication : Polyarthrite rhumatoïde

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le certolizumab pegol sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Le Comité estime que la qualité des essais cliniques comparatifs et randomisés sur le certolizumab pegol est limitée et que d'autres solutions thérapeutiques sont disponibles.

Contexte :

Le certolizumab pegol est un anticorps monoclonal humanisé recombinant doté d'une spécificité pour le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) humain. Il est indiqué par Santé Canada, en association avec le méthotrexate, pour la diminution des signes et des symptômes, l'induction d'une réponse clinique majeure et l'atténuation de la progression des lésions articulaires visibles à la radiographie chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère. Il peut être utilisé en monothérapie pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère chez l'adulte qui ne tolère pas le méthotrexate.

La posologie recommandée du certolizumab pegol par Santé Canada est de 400 mg (en deux injections sous-cutanées à 200 mg) les semaines 0, 2 et 4, puis de 200 mg toutes les deux semaines par la suite. En traitement d'entretien, on peut envisager de prescrire le certolizumab pegol à 400 mg toutes les quatre semaines. Il existe en seringue de verre préremplie à usage unique / 200 mg/mL.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'essais comparatifs et randomisés à double insu sur le certolizumab pegol et un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM a compris cinq essais comparatifs contre placebo, à double insu, parrainés par le fabricant (RAPID 1, RAPID 2, l'étude 014, FAST4WARD, et l'étude 004) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée ou sévère. Les études 004 et 014 sont inédites.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Les études RAPID 1 (n = 992, 52 semaines) et RAPID 2 (n = 619, 24 semaines) ont évalué une dose initiale de 400 mg les semaines 0, 2 et 4, puis une dose d'entretien de 200 mg toutes les deux semaines par la suite. L'étude 004, FAST4WARD, et l'étude 014 n'ont pas utilisé une dose initiale tel qu'indiqué par Santé Canada et le Comité a donc focalisé sur RAPID 1 et RAPID 2. Ces deux études ont évalué des doses plus élevées et non approuvées de certolizumab pegol. Dans ces études, tout patient n'ayant pas obtenu une réponse selon l'échelle American College of Rheumatology (ACR) 20 a été retiré de l'étude à la semaine 16 et on lui a proposé de participer à une étude de prolongation non contrôlée et ouverte.

La qualité des études RAPID 1 et RAPID 2 a été compromise par le pourcentage élevé et différentiel d'abandons avant l'évaluation du critère de jugement primaire et du co-critère primaire à la semaine 24. Dans RAPID 1, 35 % du groupe sous certolizumab pegol à 200 mg a abandonné l'étude contre 78 % du groupe sous placebo à 54 semaines. Dans RAPID 2, 29 % du groupe sous certolizumab pegol à 200 mg a abandonné par rapport à 87 % du groupe sous placebo à 24 semaines. Après leur retrait, ces patients ont été classés « non répondants ».

Critères de jugement

Le co-critère primaire de l'étude RAPID 1 et le principal critère de jugement de l'étude RAPID 2 était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 à 24 semaines. L'autre co-critère primaire de RAPID 1 était la variation par rapport au départ du score de van der Heijde/Sharp modifié (mTSS) à la semaine 52.

L'échelle mTSS évalue la progression radiographique avec des scores allant de zéro à 440, les scores plus élevés indiquant une gravité plus importante de la maladie.

Les critères ACR 20 correspondent au nombre d'articulations enflées, au nombre d'articulations douloureuses, l'évaluation globale de la maladie par le patient, l'évaluation globale de la maladie par le médecin, l'évaluation de la douleur par le patient, le degré d'incapacité fonctionnelle selon le score du HAQ et le taux de sédimentation de la protéine C réactive ou des érythrocytes. La réponse au traitement selon ACR 20 correspond à une réduction de 20 % du nombre d'articulation enflées et douloureuses par rapport au départ en plus d'une réduction de 20 % de trois critères parmi les cinq autres.

D'autres critères étaient définis a priori dans le protocole de l'étude méthodique du PCEM. Parmi ces critères de jugement, le Comité a commenté sur l'ACR 50, l'ACR 70, des résultats fonctionnels tels que mesurés par le HAQ-DI et la qualité de vie telle que mesurée par le Short Form-36 (SF-36).

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Des améliorations statistiquement significatives de la réponse selon l'échelle ACR, du HAQ-DI, du SF-36 et une inhibition de la progression radiographique par rapport au placebo ont été observées avec le certolizumab pegol à 200 mg dans ces deux essais à 24 semaines. Néanmoins, étant donné le pourcentage élevé et différentiel d'abandons dans les études RAPID 1 et RAPID 2, l'interprétation de ces résultats est limitée.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Aux doses homologuées par Santé Canada, il y avait un pourcentage statistiquement plus significatif de patients rapportant des effets indésirables graves dans le groupe sous certolizumab pegol par rapport au placebo dans l'étude RAPID 1 mais non pas dans l'étude RAPID 2. Cependant, le nombre important d'abandons dans les groupes témoins des études RAPID 1 et RAPID 2 a entraîné moins d'informations sur les effets néfastes des patients sous placebo, d'où l'incertitude au niveau de l'interprétation de ces résultats.

Coût et rapport coût efficacité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le certolizumab pegol à trois inhibiteurs du TNF- α , soit l'éтанercept, l'adalimumab et l'infliximab. Pour la première année de traitement, le coût annuel du certolizumab pegol (19 271 \$) dépasse celui de l'adalimumab (18 388 \$; 50 mg toutes les deux semaines) et est similaire à celui d'éтанercept (18 943 \$; 50 mg toutes les semaines ou 20 486 \$; 25 mg deux fois par semaine). Pour les années suivantes, le coût annuel du certolizumab pegol (17 277 \$) est inférieur à celui de l'adalimumab (18 388 \$) et de l'éтанercept (18 943 \$ ou 20 486 \$). Le certolizumab pegol peut s'avérer plus coûteux que l'infliximab selon le poids du patient, la dose d'infliximab et le gaspillage potentiel du flacon.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité a commenté sur les abandons dans le groupe sous placebo au cours des essais sur le certolizumab pegol, lesquels étaient plus importants que ceux des autres essais compris dans l'examen thérapeutique de l'ACMTS sur les médicaments biologiques pour la polyarthrite rhumatoïde.
- On a noté que la dose concomitante de méthotrexate utilisée dans les études RAPID 1 et RAPID 2 était faible selon les normes actuelles et qu'elle n'était probablement pas optimale. Les faibles doses de méthotrexate dans ces patients auraient pu contribuer aux taux d'abandons plus élevés que prévus et auraient pu fausser les résultats en faveur du groupe sous le certolizumab pegol car le nombre de réponses dans les groupes sous placebo dans ces essais était plus faible que prévu. L'interprétation des données des essais sur le certolizumab pegol est compliquée compte tenu du faible nombre de réponses au sein des groupes de témoin.
- Le certolizumab pegol se distingue des autres inhibiteurs du TNF- α car il lui manque la portion Fc de l'anticorps qui est associée à la toxicité cellulaire anticorps dépendante et à la fixation du complément. Aucune donnée probante n'indique que ces caractéristiques ont une influence sur les résultats cliniques.

Membres du CCCEM présents :

Le 17 février : Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Le 19 mai : Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Le 17 février : D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente) et D^{re} Yvonne Shevchuk.

Le 19 mai : D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente) et D^r Ken Bassett.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM 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.