



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

GOLIMUMAB

(Simponi – Schering Plough Inc.)

Indication : Spondylarthrite ankylosante

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le golimumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés de manière similaire à d'autres inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) pour la spondylarthrite ankylosante active.

Le dosage maximal du golimumab devrait être limité à 50 mg une fois par mois. La réponse du patient au golimumab devrait être évaluée après une période de traitement de 14 à 16 semaines, avec la poursuite du traitement uniquement en cas de réponse clinique.

Motifs de la recommandation :

1. Dans l'essai clinique comparatif et randomisé (ECR) et à double insu examiné dans l'étude méthodique du PCEM, le golimumab 50 mg a permis une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo au niveau du pourcentage de patients atteints de spondylarthrite ankylosante active répondant aux critères ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 20, ASAS 40, ASAS 5/6 et ASAS rémission partielle et à d'autres critères d'évaluation de l'amélioration des symptômes de cette maladie. Le golimumab 50 mg a également permis une amélioration statistiquement et cliniquement significative des éléments de l'échelle SF-36 par rapport au placebo.
2. Le coût annuel du golimumab est inférieur à celui d'autres inhibiteurs du TNF- α pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante lorsque ce médicament est administré 12 fois par an.

À souligner :

Le Comité a constaté que malgré l'existence de trois autres inhibiteurs du TNF- α pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante, il n'y a aucun essai clinique direct les comparant au golimumab.

Contexte :

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le TNF- α avec une indication de Santé Canada pour la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active qui n'ont pas bien répondu aux traitements

classiques. La présente recommandation focalise sur cette indication. Le golimumab détient également les indications suivantes de Santé Canada :

- en association avec le méthotrexate, la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active ;
- la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de polyarthrite psoriasique modérément ou sévèrement active, seul ou en association avec le méthotrexate. Pour les cas de polyarthrite psoriasique, le golimumab peut être utilisé conjointement avec le méthotrexate chez les patients qui ne répondent pas bien au méthotrexate seul.

La posologie recommandée du golimumab par Santé Canada pour la spondylarthrite ankylosante est de 50 mg par voie sous-cutanée une fois par mois, un jour fixe. Il est offert dans une seringue préremplie ou un auto-injecteur de 0,5 mL contenant 50 mg de golimumab.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu sur le golimumab, et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre un ECR à double insu de 24 semaines, parrainé par le fabricant, GO-RAISE (N = 356). L'essai GO-RAISE a évalué l'efficacité du golimumab 50 mg et du golimumab 100 mg, administrés toutes les quatre semaines, par rapport au placebo. Les patients inclus dans cet essai étaient atteints de spondylarthrite ankylosante active malgré un traitement précédant par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) à doses maximales pendant trois mois ou ne toléraient pas les AINS en raison de toxicité ou de contre-indications. Tout patient ayant déjà pris un inhibiteur du TNF- α ou souffrant d'une ankylose totale du rachis était exclus de l'essai. Les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par DMARD (soit les antirhumatismaux modificateurs de la maladie) et par corticoïde de façon concomitante. Durant l'essai, environ 20 % des patients ont reçu le méthotrexate et entre 13 % et 19 % des patients dans les différents groupes de traitement ont reçu des corticoïdes. On a observé une plus longue durée de la maladie avec une plus grande activité extra-rachidienne chez les patients sous placebo par rapport aux patients sous golimumab.

À la semaine 16, les patients ayant connu une amélioration de moins de 20 % au niveau de la dorsalgie totale et de la raideur matinale par rapport au départ, telle que mesurée par l'échelle visuelle analogue, ont répondu aux critères de sortie prématurée (soit 53% des patients sous placebo, 18% sous golimumab 50 mg et 23 % sous golimumab 100 mg). Les patients ayant répondu aux critères de sortie prématurée sous placebo ont initié le traitement par golimumab 50 mg, les patients sous golimumab 50 mg ont vu une augmentation de leur dose à 100 mg, et les patients sous golimumab 100 mg ont poursuivi leur traitement à cette dose. L'initiation de la sortie prématurée était à double insu. D'ailleurs, entre 2,6 % et 6,6 % des patients dans les différents groupes de traitement ont arrêté le traitement avant la semaine 24. Pour les patients ayant répondu aux critères de sortie prématurée à la semaine 16, on a reporté leurs valeurs de la semaine 14 aux analyses de la semaine 24.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'essai GO-RAISE était le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 20 % des critères d'ASAS 20 à la semaine 14. Les 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'échelle ASAS 40 ; l'échelle ASAS rémission partielle ; l'échelle ASAS 5/6 ; l'activité de la maladie évaluée selon l'échelle BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ; la fonction physique évaluée selon l'échelle BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ; la mobilité rachidienne évaluée selon l'échelle BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ; l'enthésite évaluée selon le Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), le Berlin Enthesitis Index ou le University of California San Francisco (UCSF) Enthesitis Index ; et la qualité de vie évaluée selon l'échelle SF-36.

Les critères de l'échelle ASAS 20 relèvent de quatre domaines : l'évaluation globale de la maladie par le patient ; la douleur rachidienne ; la fonction physique évaluée selon l'échelle BASFI ; et l'inflammation évaluée selon les composants de l'échelle BASDI. L'échelle ASAS 20 exige une amélioration d'au moins 20 % ou une variation absolue de 10 unités sur une échelle visuelle analogue de 100 unités dans au moins trois des quatre domaines et sans aggravation du quatrième domaine.

Les variations minimales d'importance clinique pour la plupart des échelles utilisées dans l'essai GO-RAISE sont incertaines, à l'exception de l'échelle SF-36, dont le changement minimal d'importance clinique varie entre 2,5 et 5 unités.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- À la semaine 14, on a constaté un pourcentage plus élevé et statistiquement significatif de répondants selon les critères d'ASAS 20 au sein du groupe sous golimumab 50 mg comparativement au placebo (59 % contre 22 %, $P < 0,001$). Chez le groupe sous golimumab 50 mg, on a également observé des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo au niveau de tous les autres critères d'ASAS (y compris ASAS 40, ASAS 5/6 et ASAS rémission partielle), de l'échelle BASDAI 50 et de la douleur nocturne et la dorsalgie selon l'échelle visuelle analogue.
- Le golimumab 50 mg a permis des améliorations statistiquement et cliniquement significatives des composants mental et physique de l'échelle SF-36 par rapport au placebo.
- Comparativement au placebo, une amélioration d'importance uniquement statistique a été observée avec le golimumab 50 mg au niveau de l'enthésite évaluée selon l'UCSF Enthesitis Index, mais pas avec les deux autres échelles évaluant l'enthésite.
- La mobilité rachidienne était similaire entre les groupes sous golimumab 50 mg et le placebo à 14 semaines et à 24 semaines selon la variation moyenne des scores BASMI par rapport au départ.
- Le temps de travail perdu était similaire entre les groupes sous golimumab 50 mg et le placebo à 24 semaines, mais il y a eu une amélioration de la productivité auto-déclarée (un critère plus subjectif) de signification statistique chez le groupe sous golimumab 50 mg par rapport au placebo.
- L'efficacité semblait similaire entre les doses de golimumab à 50 mg et à 100 mg pour la plupart des critères de jugement.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Il n'y avait aucune différence statistiquement significative au niveau des effets indésirables graves, des effets indésirables ou des abandons en raison d'effets indésirables à 24 semaines. On estime que la durée d'étude, soit 24 semaines, est courte pour une évaluation comparative des effets néfastes étant donné que la spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique.
- Les taux d'infection et de malignité semblaient similaires entre le golimumab et les groupes sous placebo. On a rapporté trois infections graves, dont une dans le groupe sous placebo (1,3 %) et deux dans le groupe sous golimumab 100 mg (1,4 %) avec aucun cas de tuberculose progressive. Il y avait deux malignités, une dans le groupe sous golimumab 100 mg (0,7 %) et une dans le groupe sous placebo (1,4 %). Aucun cas de lupus ou d'insuffisance cardiaque congestive n'a été rapporté.

Coût et rapport coût efficacité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le golimumab à l'éтанercept, à l'adalimumab et à l'infliximab chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active qui n'ont pas répondu aux traitements classiques. L'analyse de minimisation des coûts était fondée sur les résultats d'une comparaison indirecte effectuée par le fabricant qui a compris une méta-analyse d'essais comparatifs contre placebo évaluant le golimumab, l'éтанercept, l'adalimumab et l'infliximab laissant penser qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre le golimumab et les comparateurs.

Le coût annuel du golimumab (17 364 \$; 50 mg par mois) est inférieur à celui de l'adalimumab (18 438 \$; 40 mg toutes les deux semaines), à celui d'éтанercept (18 995 \$; 50 mg par semaine ou 20 542 \$; 25 mg deux fois par semaine) et à celui d'infliximab (20 538 \$ à 27 387 \$; 5 mg/kg toutes les six à huit semaines sur la base d'un patient de 70 kg).

Autres sujets de discussion :

- Le régime posologique recommandé par Santé Canada est 50 mg de golimumab une fois par mois (soit 12 doses par an), mais le régime pris en compte dans les essais cliniques était 50 mg de golimumab toutes les quatre semaines (soit 13 doses par an). Si le golimumab était administré 13 fois par an, son coût serait plus similaire à celui d'autres inhibiteurs du TNF- α .
- La durée maximale du traitement par golimumab est inconnue.
- Selon des données de prolongation à long terme non comparatives de deux ans provenant des ECR, rien ne laisse penser qu'un inhibiteur du TNF- α ralentit la progression radiographique ou la progression générale de cette maladie. On ignore aussi si les AINS inhibent la progression radiographique.
- On a noté que l'observation des anomalies d'enzymes hépatiques était plus fréquente chez les patients sous golimumab que chez les patients sous placebo dans l'essai GO-RAISE.
- Le Comité a souligné que les DMARD, tels que le méthotrexate et la sulfasalazine, sont efficaces contre la maladie périphérique mais ne sont pas forcément efficaces contre la maladie axiale.
- Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, des atteintes du rachis et de la hanche peuvent provoquer des déficiences importantes avec le temps. Des améliorations du potentiel du travail et de la productivité sont des critères importants pour cette maladie qui touche une population relativement jeune.

- Bien que les données probantes semblent solides quant au soulagement des symptômes de cette maladie, il n'y a aucun essai direct comparant le golimumab aux autres inhibiteurs du TNF- α . En outre, les avantages et les effets néfastes modificateurs de la maladie à long terme restent incertains.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

D^{re} Yvonne Shevchuk

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.