

RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

GOLIMUMAB

(Simponi – Schering Plough Inc.)

Indication : Polyarthrite psoriasique

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 polyarthrite psoriasique modérément ou sévèrement 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 de 24 semaines 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 polyarthrite psoriasique modérément ou sévèrement active ayant répondu aux critères du American College of Rheumatology (ACR) 20, ACR 50 et ACR 70 et à d'autres critères évaluant l'amélioration des symptômes de la polyarthrite psoriasique.
2. Le coût annuel du golimumab est inférieur à celui d'autres inhibiteurs du TNF- α pour le traitement de la polyarthrite psoriasique 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 polyarthrite psoriasique, 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 polyarthrite psoriasique modérément ou sévèrement active, seul ou en association avec le méthotrexate. Son utilisation est indiquée en association avec le méthotrexate pour les patients qui n'ont pas bien répondu au méthotrexate seul. 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 spondylarthrite ankylosante active qui n'ont pas bien répondu aux traitements classiques.

La posologie recommandée du golimumab par Santé Canada 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-REVEAL (N = 405) évaluant l'efficacité du golimumab 50 mg et du golimumab 100 mg, administrés toutes les quatre semaines. Les patients inclus dans cet essai avaient au moins trois articulations enflées et douloureuses et une progression active de la maladie malgré un traitement par DMARD (soit les antirhumatismaux modificateurs de la maladie) et/ou par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Tous les patients n'avaient jamais pris un inhibiteur du TNF- α . Environ 47 % à 49 % des patients ont pris le méthotrexate de façon concomitante durant l'essai et entre 75 % à 78 % ont reçu des AINS.

À la semaine 16, les patients ayant connu une amélioration de moins de 10 % au niveau des articulations enflées et douloureuses par rapport au départ ont répondu aux critères de sortie prématurée (soit 45% des patients sous placebo, 19% sous golimumab 50 mg et 17 % 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 2,7 % et 10,6 % des patients dans différents groupes de traitement ont arrêté le traitement avant les 24 semaines. 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 était le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 20 % des critères du American College of Rheumatology (ACR 20) à la semaine 14 et la variation par rapport au départ du score de van der Heijde/ Sharp modifié (vdH-S) à la semaine 24.

Les critères ACR 20 correspondent à une réduction du nombre d'articulations enflées et 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 Health Assessment Questionnaire (HAQ), 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.

L'échelle vdH-S, également appelé l'échelle Sharp modifiée, évalue la progression radiographique avec des scores allant de zéro à 440 (les scores plus élevés indiquant une gravité plus importante de la maladie). Une variation de signification clinique de l'échelle vdH-S n'a pas été établie chez les patients atteints de polyarthrite psoriasique.

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 : ACR 50, ACR 70, les évaluations de l'enthésite et de la dactylite, les Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), le DAS28, le HAQ, la raideur matinale, la réponse au Psoriasis Area and Severity Index (PASI), la réponse au Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), la productivité au travail et la qualité de vie évaluées selon l'échelle SF-36.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Les co-critères de jugement de l'essai GO-REVEAL ont été satisfaits. Il y avait un plus grand pourcentage de répondants aux critères ACR 20 dans le groupe sous golimumab 50 mg par rapport au placebo à la semaine 14 (51 % contre 9%, $P < 0,001$). Le golimumab 50 mg a permis une inhibition sensible de la progression de la maladie comparativement au placebo à la semaine 24 (-0,16 contre 0,27 respectivement, $P < 0,01$).
- Des améliorations statistiquement significatives ont été observées avec le golimumab 50 mg par rapport au placebo à la semaine 14 et à la semaine 24 pour les critères additionnels évaluant les signes et les symptômes de la polyarthrite psoriasique selon ACR 50, ACR 70, PASI 75, PsARC, répondants DAS28-CRP, le HAQ, SF-36, NAPSI et les scores d'enthésite mesurés par le Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (mMASSES).
- Les variations par rapport au départ des scores de dactylite et de temps de travail perdu étaient similaires entre les groupes sous le golimumab 50 mg et le placebo.
- L'efficacité semblait similaire entre les doses de golimumab à 50 mg et à 100 mg pour la plupart des critères de jugement et des pourcentages similaires de patients dans les groupes de golimumab 50 mg et 100 mg ont répondu aux critères de sortie prématurée à la semaine 16 (19 % et 17 % respectivement). Seulement 14 % des patients ayant répondu aux critères de sortie prématurée et ayant vu une augmentation de leur dose du golimumab de 50 mg à 100 mg ont satisfait les critères ACR 20 à la semaine 24, tandis que 16 % des patients ayant répondu aux critères de sortie prématurée et ayant poursuivi leur dose du golimumab 100 mg ont satisfait les critères ACR 20 à la semaine 24.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le pourcentage de patients avec des effets indésirables graves (2,1 % contre 6,2 % respectivement), des effets indésirables (67,8 % contre 59,3 % respectivement) ou ayant abandonné en raison d'effets indésirables (4,4 % contre 1,4 % respectivement) était similaire entre le groupe sous golimumab 50 mg et le placebo à la semaine 24. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés entre la semaine 14 et la semaine 24 pour les patients répondant aux critères de sortie prématurée. On estime que la durée d'étude, soit 24 semaines, est courte pour une évaluation comparative des effets néfastes étant donné que la polyarthrite psoriasique est une maladie chronique.

- Les taux d'infection et de malignité semblaient similaires entre le golimumab et les groupes sous placebo. Un plus grand nombre de patients sous placebo ont rapporté des infections graves que dans le groupe sous golimumab 50 mg (3,5 % contre 0,7 % respectivement). Aucun cas de tuberculose progressive n'a été observé. Il y avait trois malignités (2,0 %), tous dans le groupe sous golimumab 100 mg.

Coût et rapport coût efficacité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant les inhibiteurs du TNF- α (le golimumab, l'éтанercept, l'adalimumab et l'infliximab) aux traitements de soutien (soit les DMARD) chez les patients atteints de polyarthrite psoriasique qui sont résistants aux DMARD. L'évaluation économique était fondée sur un modèle publié. Les estimations de l'efficacité clinique proviennent d'une comparaison indirecte effectuée par le fabricant qui a pris en compte de trois critères de jugement (soit la réponse PsARC, la variation du score HAQ et la variation du score PASI) obtenus d'essais contre placebo évaluant des inhibiteurs du TNF- α . Le Comité a focalisé plus sur les coûts du golimumab et des comparateurs. Le coût annuel de traitement par golimumab (17 364 \$; 50 mg par mois) est inférieur à celui d'éтанercept (18 995 \$; 50 mg par semaine ou 20 542 \$; 25 mg deux fois par semaine), d'adalimumab (18 438 \$; 40 mg toutes les deux semaines) et d'infliximab (20 538 \$; 5 mg/kg toutes les 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 est 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.
- Les données probantes sont insuffisantes en vue d'évaluer les effets néfastes à long terme associés au golimumab.
- À l'heure actuelle, il n'y a aucun ECR évaluant l'efficacité du golimumab chez les patients atteints de polyarthrite psoriasique ayant échoué leur traitement avec d'autres inhibiteurs du TNF- α .

Membres du CCCEM présents :

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.

Membres du CCCEM absents :

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

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCCEM a déclaré un conflit d'intérêts et n'a pas participé au vote.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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.