



## Résumé des délibérations du CCCEM

### Adalimumab (Humira® – Abbott Laboratories Ltd.)

Troisième nouvelle présentation : maladie de Crohn

#### Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

##### Membres présents

(en personne ou par téléconférence) : les D<sup>rs</sup> Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Michael Evans, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Robert Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, et M<sup>me</sup> Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

##### Membres absents

Aucun

##### Conflits d'intérêts

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

##### Description

L'adalimumab est un anticorps monoclonal (immunoglobuline) recombinant humanisé dirigé contre le facteur de nécrose tumorale (TNF). L'adalimumab est d'usage autorisé dans la réduction des signes et symptômes de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, de l'adulte, et dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique, en cas de réponse insuffisante au traitement classique, y compris les corticostéroïdes ou les immunosuppresseurs. Le médicament est également indiqué dans la diminution des signes et des symptômes de la maladie de Crohn, et dans l'induction d'une rémission clinique, en cas de perte de réponse ou d'intolérance à l'infliximab.

##### Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a examiné une étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), et l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant. Un aperçu de ces examens paraît dans le site Web de l'ACMTS ([www.acmts.ca](http://www.acmts.ca)).

L'exposé des membres du CCCEM, et la discussion subséquente, ont porté sur les points suivants :

---

#### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 novembre 2007

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 19 décembre 2007

© ACMTS, 2008

### **Justification et besoin thérapeutiques**

En 2000, l'incidence de la maladie de Crohn correspondait à environ 4 600 cas, et sa prévalence à près de 81 000 cas. La maladie, incurable, est caractérisée par la chronicité et la récurrence. Le traitement a pour but d'induire, puis de maintenir, la rémission par l'emploi minimal de corticostéroïdes. Les lignes directrices de pratique en Amérique du Nord préconisent le recours aux agents biologiques, tels l'adalimumab ou l'infliximab, en cas d'échec des solutions thérapeutiques classiques. Devant la perte de réponse ou une contre-indication à l'infliximab, les solutions de rechange sont limitées.

### **Essais cliniques**

Quatre essais cliniques contre placebo, à double insu et randomisés, dont les participants sont atteints de la maladie de Crohn modérée ou grave, ont été évalués. Pour deux d'entre eux, ce sont les études d'induction de quatre semaines CLASSIC I (n=299) et GAIN (n=325). L'étude CLASSIC I a recruté des patients jamais traités auparavant par un anti-TNF, tandis que l'étude GAIN a recruté seulement des patients dont la réponse à l'infliximab s'est estompée ou qui sont intolérants à cet anti-TNF. Les deux autres essais cliniques sont les études de maintien de la rémission, d'une durée d'un an, CLASSIC II (n=55, prolongation de l'étude CLASSIC I où les participants en rémission sont randomisés dans les groupes d'intervention) et CHARM, prévoyant, à la suite d'une période d'induction ouverte de quatre semaines, la randomisation des répondants et des non-répondants dans les groupes d'intervention et l'évaluation distincte des deux cohortes (n=499, groupe de répondants randomisé).

### **Comparateurs ou autres solutions thérapeutiques disponibles**

Aucun essai clinique comportant un comparateur actif ne satisfait les critères de l'étude méthodique. Le fait que l'adalimumab ne soit pas comparé directement avec l'infliximab a été souligné pendant les délibérations du CCCEM. Dans les quatre essais cliniques examinés, l'usage concomitant de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs était autorisé.

### **Critères de jugement**

Le principal critère de jugement est l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI), d'usage courant dans l'évaluation de la réponse clinique dans les essais cliniques sur cette maladie. Malgré que le changement minimal d'importance clinique à l'échelle CDAI n'ait pas été défini, la *Food and Drug Administration* (É.-U.) et l'Agence européenne des médicaments estiment qu'une baisse de 100 points constitue une réduction importante des signes de la maladie. Selon la définition établie, la rémission survient quand le score total à l'échelle CDAI est <150. La diminution de la dose, ou la cessation, du corticostéroïde sont également des critères importants; il est cependant difficile d'affirmer que les anti-TNF sont plus sûrs que les corticostéroïdes en l'absence d'essais cliniques comparatifs. La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire sur la maladie intestinale inflammatoire (IBDQ) et des volets sur l'état physique et sur l'état mental du SF-36; ce sont des instruments dont la validité a été établie.

### **Efficacité clinique**

Dans les deux essais cliniques sur l'induction, l'adalimumab produit une amélioration statistiquement significative du taux de rémission (score CDAI <150), comparativement au placebo, le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) allant de quatre à sept. Le score du IBDQ s'améliore également dans une proportion statistiquement significative, quoique l'importance clinique d'une différence moyenne de 14 points à l'échelle de 224 points soit incertaine en raison de l'absence de définition établie par des études de l'écart de score minimal de portée clinique. Pour ce qui est des essais cliniques sur le maintien de la rémission,

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

la population randomisée de l'étude CLASSIC II ne se porte pas mieux que celle sous placebo à la 56<sup>e</sup> semaine des points de vue de la réponse ou du taux de rémission selon l'échelle CDAI, de l'IBDQ ou du taux de cessation des corticostéroïdes. (Note : Les délibérations du CCCEM portent sur l'étude méthodique du PCEM, laquelle couvre des données inédites transmises par le fabricant. Les taux de rémission ne sont pas les mêmes que ceux qui ont été publiés concernant l'essai clinique CLASSIC II.) Dans l'essai clinique CHARM, l'adalimumab se montre supérieur au placebo sous les angles des taux de rémission (NNT=4), de l'IBDQ et de la cessation des corticostéroïdes. Cependant, il n'y a pas de différence entre les groupes de cet essai quant au SF-36, instrument d'évaluation de la qualité de vie générale.

### ***Innocuité et tolérabilité (effets néfastes)***

Dans l'année de suivi des deux études sur le maintien de la rémission, l'adalimumab a entraîné moins d'effets indésirables graves, le même taux d'effets indésirables en général et un peu plus d'infections que le placebo. La monographie de l'adalimumab met en garde contre le risque d'incidents indésirables graves, plus précisément d'infections et de néoplasies. Durant ses délibérations, le CCCEM a jugé préoccupante cette question des effets néfastes à long terme des anti-TNF.

### ***Coût et évaluation pharmacoéconomique***

Au coût de 20 700 \$ la première année et de 18 000 \$ par an ensuite, le traitement par l'adalimumab est beaucoup plus coûteux que le traitement standard (sulfasalazine, immunosuppresseurs et corticostéroïdes); il est cependant moins coûteux que le traitement par l'infliximab, dont le coût est de 29 000 \$ la première année et de 22 000 \$ par an ensuite. À souligner que les comparaisons de coût ne tiennent pas compte du fait que la dose tant de l'adalimumab que de l'infliximab peut augmenter.

### **Autres observations**

- Rien de véritablement probant n'appuie la prolongation du traitement par l'adalimumab, au-delà de quatre semaines, chez le non-répondant.
- En raison de sa structure, l'essai clinique CHARM sur le maintien de la rémission a une portée limitée : les participants des deux groupes d'intervention, l'adalimumab et le placebo, ont été traités par l'adalimumab avant la randomisation, d'où la difficulté de tirer une conclusion valable sur les effets néfastes potentiels de l'adalimumab par rapport au placebo. De plus, seuls 38 % des répondants randomisés ont terminé la période de traitement à double insu de 56 semaines, ce qui entrave également la possibilité de tirer une conclusion solide.
- Le sujet de l'augmentation de la dose de l'adalimumab soulève des préoccupations, d'autant qu'aucun essai clinique comparatif et randomisé n'évalue les effets bénéfiques et indésirables relatifs d'une dose supérieure à 40 mg aux deux semaines.
- La position des régimes d'assurance médicaments publics concernant le financement du médicament quand la dose augmente a été revue.
- La question de la substitution d'un anti-TNF par un autre en cas de perte de réponse ou d'intolérance, et le coût élevé de cette pratique, ont été examinés.
- La stimulation de la production d'anticorps contre l'adalimumab pourrait se traduire par l'annulation de l'effet bénéfique du médicament avec le temps ou provoquer une intolérance (hypersensibilité). L'importance clinique des anticorps anti-adalimumab, détectés dans le traitement de la maladie de Crohn ou dans d'autres indications du médicament, reste à déterminer.

- La possibilité d'administrer l'adalimumab par la voie sous-cutanée constitue un avantage par rapport à l'infliximab qui doit être administré par perfusion intraveineuse; ainsi, le patient peut s'administrer lui-même le médicament à domicile.
- Le sujet de l'emploi pédiatrique de l'adalimumab devra être examiné éventuellement.
- La nécessité d'étudier la classe pharmacologique des anti-TNF dans la prise en charge de la maladie de Crohn a été abordée.

### **Recommandation du CCCEM**

Le Comité recommande que l'adalimumab soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée ou grave, en cas de contre-indications ou de réponse insuffisante à une cure appropriée d'acide amino-5-salicylique et de corticostéroïdes ou d'une autre cure immunosuppressive. Le traitement commence par une dose d'induction de 160 mg, suivie de 80 mg deux semaines plus tard. La réponse thérapeutique à l'adalimumab devrait être évaluée quatre semaines après la première dose d'induction, en vertu d'un critère comme la diminution de 100 points de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI). La pleine couverture du traitement d'entretien par l'adalimumab ne devrait être offerte qu'aux personnes qui répondent au traitement, tel qu'il est précisé ci-dessus, et à une dose maximale de 40 mg aux deux semaines.

### **Motifs de la recommandation**

- L'adalimumab est d'efficacité supérieure à celle du traitement standard s'agissant d'induire et de maintenir la rémission, et des études démontrent qu'il améliore des aspects de la qualité de vie pendant les phases d'induction et de maintien du traitement.
- Il ne semble pas avantageux de poursuivre le traitement par l'adalimumab chez les patients qui ne répondent pas durant la phase d'induction du traitement.
- Le coût annuel du traitement par l'adalimumab est de 20 700 \$ la première année et de 18 000 \$ les années subséquentes, un coût beaucoup plus élevé que celui du traitement standard (corticostéroïdes, sulfasalazine et immunosuppresseurs), mais inférieur à celui de l'infliximab (29 000 \$ la première année et 22 000 \$ par la suite). Selon l'évaluation économique du fabricant, l'adalimumab est économique par rapport à l'infliximab, et son coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée est de 113 000 \$ en comparaison avec le traitement standard dans un horizon temporel de 56 semaines. Même si son coût supplémentaire de la QALY gagnée est supérieur au seuil généralement admis, l'infliximab est assuré par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics dans l'indication de la maladie de Crohn.
- Compte tenu qu'il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui évaluent l'impact de l'augmentation de la dose d'entretien d'adalimumab au-delà de 40 mg aux deux semaines, et que l'emploi des anti-TNF soulève des préoccupations au chapitre de l'innocuité, le Comité estime préférable de ne pas augmenter la dose au-delà de ce point.

### **Le résumé des délibérations du CCCEM**

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés, destinée aux régimes d'assurance médicaments participants. Le résumé ne constitue par le procès-verbal de la réunion du CCCEM au cours de laquelle les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

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, ni celle d'un laboratoire pharmaceutique.