



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

CANAKINUMAB

(Ilaris – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Indication : syndromes périodiques associés à la cryopyrine

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le canakinumab ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR), à double insu et de 24 semaines, comptant 31 participants atteints du syndrome de Muckle-Wells, constate que les personnes traitées par le canakinumab subissent moins de poussées que les personnes du groupe du placebo ; toutefois, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes quant à l'évaluation globale des symptômes ou de la qualité de vie effectuée par les participants.
2. Aucune des études ouvertes, ni aucun des ECR examinés par le CCCEM ne peut affirmer, données probantes à l'appui, que le canakinumab réduit les complications graves de la maladie ou améliore l'état du patient aux prises avec ces complications. Étant donné la rareté des données probantes, il est impossible de savoir à l'heure actuelle si les avantages de ce traitement permanent l'emportent sur ses effets néfastes.

À souligner :

1. Les cliniciens ne s'entendent pas sur l'emploi du canakinumab dans cette indication : certains favorisent le traitement en période de poussée, alors que d'autres penchent pour le traitement continu ; aucun ECR ne compare ces deux approches.
2. La définition de la réponse complète dans les essais cliniques n'a pas été validée, et l'absence de critères de jugement destinés à l'évaluation de la réponse partielle et de la réponse complète préoccupe le Comité.
3. Comme la majorité des participants des essais cliniques sont atteints du syndrome de Muckle-Wells, les données sur l'effet du canakinumab dans le traitement du syndrome familial auto-inflammatoire au froid ou de la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal sont limitées.

4. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine forment une maladie rare. En vertu des critères usuels, le canakinumab ne s'avère pas rentable, quoique cet aspect de la rentabilité ne soit que l'un des éléments pris en compte par les régimes d'assurance médicaments dans la prise de décisions concernant le financement des médicaments. D'aucuns font valoir que le coût des médicaments destinés au traitement d'une maladie rare est élevé parce qu'ils ne sont employés que dans un nombre de cas relativement bas.

Contexte :

Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) constituent un groupe hétérogène de maladies auto-inflammatoires héréditaires rares à transmission autosomique dominante. Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain anti-interleukine-1 bêta (IL-1 β) dont Santé Canada a autorisé la commercialisation dans la prise en charge continue des syndromes périodiques associés à la cryopyrine de l'adulte ou de l'enfant de quatre ans ou plus, y compris le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS). Le médicament peut également être prescrit dans le traitement de la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID) ou syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA). Les données cliniques appuyant l'usage du canakinumab chez les enfants présentant ce phénotype sont rares.

La dose de canakinumab recommandée est de 150 mg pour le patient dont le poids est supérieur à 40 kg et de 2 mg/kg lorsque le poids va de 15 kg à 40 kg. Chez l'enfant dont le poids se situe de 15 kg à 40 kg qui manifeste une réponse insuffisante, la dose peut passer à 3 mg/kg. Le médicament s'administre par injection sous-cutanée à intervalles de huit semaines. Si la réponse clinique au traitement (disparition du rash et d'autres symptômes inflammatoires généralisés) n'est que partielle au bout de sept jours, il est possible d'administrer une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg. Le médicament est offert en flacons jetables de 150 mg.

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'ECR et d'études observationnelles sur le canakinumab, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux études observationnelles ouvertes comptant un seul groupe d'intervention (A2102 et D2306) et une étude comportant une phase de sevrage randomisée et à double insu (D2304) auprès de personnes atteintes d'un syndrome périodique associé à la cryopyrine.

- L'étude A2102 (N = 34) est une étude de progression de la dose auprès de personnes âgées de 4 à 75 ans atteintes d'un syndrome périodique associé à la cryopyrine, y compris le MWS (n = 27), le FCAS (n = 2), une forme mixte de MWS et de NOMID (n = 4) et le NOMID (n = 1). Près de 70 % des participants ont déjà été traités à l'aide d'anakinra. À la première phase de l'étude, quatre participants sont traités par le canakinumab à raison de 10 mg/kg en

Programme commun d'évaluation des

injection intraveineuse ; à la rechute, le traitement se poursuit comme suit : 1 mg/kg par la voie intraveineuse, puis 150 mg en injection sous-cutanée à la rechute subséquente. À la deuxième phase, les 34 participants sont soumis au traitement par le canakinumab en injection sous-cutanée (150 mg pour les plus vieux que 16 ans et 2 mg/kg pour les plus jeunes); une dose de 5 mg ou de 10 mg/kg est prévue en l'absence de réponse au bout de sept jours. À chaque rechute, le patient reçoit de nouveau le médicament jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'au passage à l'étude D2304 ou D2306. L'exposition médiane au canakinumab est de 324 jours (écart de 121 à 860 jours).

- Les participants de l'étude D2304 (N = 35), atteints du MWS, sont âgés de 4 à 75 ans. Environ 50 % d'entre eux ont déjà été traités par l'anakinra. À la première phase de l'étude (semaines zéro à huit), tous se voient administrer une dose de canakinumab par injection sous-cutanée. À la deuxième phase (semaines 9 à 32), les patients sont répartis de façon aléatoire dans les groupes du canakinumab et du placebo administrés toutes les huit semaines. À la troisième phase de l'étude (semaines 32 à 48), tous les participants se voient de nouveau administrer du canakinumab toutes les huit semaines. Durant toute l'étude, le canakinumab est administré par la voie sous-cutanée à la dose de 150 mg ou de 2 mg/kg si le poids est inférieur à 40 kg.
- Les participants de l'étude D2306 (N = 166) ont plus de quatre ans et ils représentent les phénotypes suivants : le MWS (n = 103), le FCAS (n = 30) et la forme mixte MWS et NOMID (n = 32). La proportion des participants traités auparavant à l'aide d'anakinra n'est pas indiquée. Le canakinumab est administré à tous les participants par injection sous-cutanée toutes les huit semaines à la dose initiale de 150 mg (ou de 2 mg/kg lorsque le poids va de 15 kg à 40 kg) dans la plupart des cas ; cependant, la dose initiale pouvait être de 300 mg (ou 4 mg/kg si le poids va de 15 kg à 40 kg) pour les patients dont les antécédents révèlent la nécessité d'administrer une dose supplémentaire. La dose peut grimper jusqu'à 600 mg toutes les huit semaines. La durée minimale et maximale du traitement est respectivement de six mois et de deux ans.

Comme les études A2102 et D2306 ne comportent pas de groupes comparateurs, les données probantes qui en sont issues sont de piètre qualité ; par conséquent, le Comité s'est attardé à l'étude D2304. Même si celle-ci compte une phase thérapeutique à double insu, il est probable qu'un effet différé, provenant du début de l'étude, se manifeste, d'où la difficulté d'établir des comparaisons des points de vue de l'efficacité et de l'innocuité. En outre, les groupes d'intervention sont hétérogènes sur le plan des caractéristiques des participants, ce qui risque de teinter les résultats d'un biais favorable au canakinumab. La majorité des participants des trois essais sont atteints du MWS.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la qualité de vie, la rechute, la poussée, la gravité symptomatique globale, les symptômes cutanés, la protéine C réactive (CRP), l'amyloïde A sérique, l'amylose et les effets indésirables graves.

- Le délai de rechute après manifestation de la réponse thérapeutique représente le principal critère de jugement de l'étude A2102.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 17 novembre 2010; réexamen du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 26 janvier 2011

© ACMTS, 2011

page 3 sur 7

Programme commun d'évaluation des

- Le nombre de participants aux prises avec une poussée de la maladie à la phase à double insu constitue le principal critère de jugement de l'étude D2304. La poussée est définie comme étant une rechute ou l'abandon de la participation à la deuxième phase de l'étude pour quel que motif que ce soit.
- Le principal critère de jugement de l'étude D2306 est le nombre de participants libres de toute rechute.

Pour les trois études, la rechute correspond aux deux critères suivants : (i) un taux de protéine CRP ou d'amyloïde A supérieur à 30 mg le litre et (ii) un score d'activité de la maladie pire que minimal selon l'évaluation globale du médecin ou le degré d'activité minimal selon l'évaluation globale du médecin et un score d'activité cutanée de la maladie pire que minimal.

Pour les groupes de patients, les symptômes problématiques du syndrome périodique associé à la cryopyrine sont le rash, l'arthralgie et la raideur articulaire, et la conjonctivite. Les complications à long terme de la maladie, telles l'insuffisance rénale, la surdité, la cécité, la polyarthrite invalidante et le trouble d'apprentissage, figurent parmi leurs sujets de préoccupation également. Outre le rash, les études n'examinent pas précisément les autres symptômes problématiques mentionnés par les patients. Les examens d'audiologie, d'ophtalmologie, de neurologie et de biochimie permettent de cerner les complications de la maladie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

Dans les trois études, près de 90 % des participants manifestent une réponse thérapeutique complète (activité de la maladie et activité cutanée de la maladie nulles ou minimales selon l'évaluation globale du médecin et taux de protéine CRP ou d'amyloïde sérique inférieur à 10 mg/L) en une semaine du début du traitement par le canakinumab à une dose recommandée par Santé Canada. La moitié des participants du groupe du placebo de l'étude D2304 présentent une rechute dans les 100 jours; le délai de rechute est semblable (délai médian de 115 jours) chez les participants de l'étude A2102 traités à la dose de 150 mg par la voie sous-cutanée. Rien n'indique le délai de rechute dans l'étude D2306.

Les données sur l'efficacité dont il est question ci-dessous sont tirées des résultats obtenus après 24 semaines (phase à double insu) dans l'étude D2304.

- Les auteurs évaluent la qualité de vie à l'aide de plusieurs échelles; cependant, les légères différences entre le canakinumab et le placebo, qui n'ont pas été jugées statistiquement significatives, sont de portée clinique incertaine.
- Les poussées sont plus fréquentes, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe du placebo que dans le groupe du canakinumab (respectivement 13 patients sur 16 et aucun des 15 patients). Toutefois, la poussée comme indicateur prévisionnel du risque de morbidité à long terme dans le CAPS est de validité incertaine.
- Par rapport au placebo, le canakinumab a pour effet d'améliorer de manière significative les résultats de l'évaluation médicale globale de l'activité de la maladie et du rash.
- Pour ce qui est de l'évaluation des symptômes des patients, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le canakinumab et le placebo.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 17 novembre 2010; réexamen du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 26 janvier 2011

© ACMTS, 2011

page 4 sur 7

Programme commun d'évaluation des

- Sur les plans des paramètres auditifs, oculaires ou neurologiques, le canakinumab ne procure pas d'amélioration nette comparativement au placebo.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les données sur les effets néfastes sont limitées en raison de l'absence de groupes comparateurs dans les études A2102 et D2306, du petit nombre de participants et de la brièveté de la phase à double insu de l'étude D2304. Cela est problématique pour un médicament qui pourra être administré longtemps à des adultes et à de jeunes enfants.
- Les effets indésirables graves observés sont l'infection des voies respiratoires hautes, le vertige, la fièvre et la sepsie, l'abcès abdominal, l'appendicite, la compression nerveuse radiculaire et la dépression.
- Durant la phase à double insu de l'étude D2304, les participants du groupe du canakinumab ont été plus nombreux que les patients de l'autre groupe à rapporter des effets indésirables ayant trait au système immunitaire, des infections et des infestations, des lésions, des intoxications et des complications opératoires, des troubles du système nerveux, des troubles de santé mentale, des troubles respiratoires, des troubles thoraciques et des problèmes d'origine médiastinale. Il n'y a pas de différences claires entre le canakinumab et le placebo quant à l'incidence d'effets indésirables en particulier.

Coût et rentabilité

En vertu du plafond proposé par le fabricant, le coût annuel du traitement par le canakinumab ne dépasserait pas 96 000 \$ par personne (c'est-à-dire que le fabricant prendrait à sa charge les coûts excédentaires si le traitement annuel ne pouvait s'en tenir à six flacons).

L'analyse coût-efficacité du fabricant, comparant le canakinumab et le placebo dans la prise en charge des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (FCAS, MWS et NOMID), reprend l'information sur l'efficacité clinique établie d'après les taux de réponse à la première phase de l'étude D2304, qui définit la réponse (plus précisément, la réponse complète) comme étant l'activité globale de la maladie et l'activité cutanée de la maladie minimales ou nulles selon l'évaluation médicale et le taux de protéine CRP ou d'amyloïde sérique inférieur à 10 mg/L à la huitième semaine. L'analyse adopte la perspective du payeur public et ne tient compte que du coût du canakinumab.

L'analyse comporte certaines lacunes qui suscitent de l'incertitude quant à la rentabilité du canakinumab. Mentionnons à ce chapitre le taux de réponse déterminé sur la foi de données couvrant une période de rodage de huit semaines, le regroupement de tous les participants présentant un CAPS (FCAS, MWS et NOMID) en dépit du fait que la gravité de la maladie diffère selon le phénotype, l'absence d'information clinique sur les patients atteints de NOMID et l'absence de données sur la qualité de vie.

Observations transmises par des groupes de patients

- Un groupe de patients a transmis ses observations sur le médicament à l'étude.
- Jusqu'à tout récemment, le seul traitement des CAPS consistait en de multiples médicaments destinés à atténuer les symptômes. Le canakinumab est le premier médicament précisément indiqué dans la prise en charge des CAPS. Des Canadiens ont participé aux essais cliniques et ont, par la suite, été traités par l'anakinra (hors indication)

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 17 novembre 2010; réexamen du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 26 janvier 2011

© ACMTS, 2011

page 5 sur 7

Programme commun d'évaluation des

ou le riloncept (accès pour des raisons humanitaires). Le mode d'administration du canakinumab (une injection sous-cutanée toutes les huit semaines) représente un avantage par rapport à celui de l'anakinra ou du riloncept, qui ne sont ni l'un, ni l'autre approuvé dans le traitement des CAPS au Canada.

Autres sujets de discussion :

- L'absence d'épreuves diagnostiques des CAPS qui encadreraient l'usage approprié du médicament.
- Le risque que la conception de l'étude D2304 (sevrage) biaise l'estimation de l'efficacité et de l'innocuité.
- Dans l'ECR, la concordance entre l'évaluation médicale globale de l'activité de la maladie et l'évaluation globale des symptômes par le patient est faible. L'évaluation médicale est plus favorable que celle du patient, et c'est dans le groupe du canakinumab que cette divergence est la plus marquée. Le degré d'accord entre l'évaluation médicale et celle du patient durant la phase de sevrage randomisée de l'ECR est de 33 % dans le groupe du canakinumab et de 60 % dans le groupe du placebo.
- Par rapport au placebo, le canakinumab se révèle plus efficace sous l'angle du rash. Le Comité remet en question la validité de l'évaluation globale au vu de la divergence entre l'évaluation du patient et celle du médecin.
- L'on ne sait pas si le canakinumab peut faire disparaître les lésions organiques causées par l'amylose dans la maladie évoluée.
- Les trois études sont trop brèves pour qu'il soit possible d'évaluer précisément les effets néfastes du canakinumab destiné à un emploi permanent. Ses risques potentiels sont ceux que posent les inhibiteurs de l'interleukine-1 bêta (p. ex., neutropénie) et les médicaments qui s'opposent au facteur de nécrose tumorale (p. ex. réactivation de la tuberculose).
- Le Comité aborde la question de l'absence d'options thérapeutiques de rechange. Quoique l'anakinra soit utilisé hors indication, beaucoup de participants de deux des études examinées ont déjà été traités par ce médicament.
- Les régimes d'assurance-médicaments devront déterminer la faisabilité logistique de la mise en application du plafond de coût proposé par le fabricant.

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 Yvonne Shevchuk, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun

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

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 17 novembre 2010; réexamen du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 26 janvier 2011

© ACMTS, 2011

page 6 sur 7

Programme commun d'évaluation des

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 PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 17 novembre 2010; réexamen du CCCEM – le 19 janvier 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 26 janvier 2011

© ACMTS, 2011

page 7 sur 7