



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### GOLIMUMAB

(Simponi I.V. — Janssen Inc.)

Indication : polyarthrite rhumatoïde

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le golimumab intraveineux (i.v.) en vue de son utilisation concomitante avec le méthotrexate (MTX) pour le traitement des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) modérément à sévèrement active, si les conditions ci-dessous sont satisfaites.

#### Conditions :

- Inscription de la même façon que le golimumab sous-cutané (s.c.).
- Le cout global pour les régimes d'assurance médicaments du traitement par le golimumab i.v. ne doit pas dépasser le cout global du traitement par le golimumab s.c.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu et d'une durée de six mois (GO-FURTHER; N = 592) a démontré que le golimumab i.v. (2 mg/kg) en association au MTX était supérieur au placebo, selon la proportion des patients ayant obtenu une réponse ACR 20 ou ACR 50.
2. Au prix proposé (826,86 \$ par flacon à usage unique de 50 mg/4,0 mL), le golimumab i.v. est moins coûteux que le golimumab s.c. chez les patients de moins de 75 kg; le golimumab i.v. est toutefois plus coûteux que le golimumab s.c. chez les patients de plus de 75 kg.

#### Contexte :

Le golimumab est un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ). Le golimumab i.v. est indiqué, en association au MTX, pour le traitement des patients adultes atteints de PR modérément à sévèrement active. Le golimumab i.v. est présenté en flacon de 50 mg/4,0 mL et la dose recommandée est de 2 mg/kg administrés en perfusion i.v. de 30 minutes aux semaines zéro et quatre, puis toutes les huit semaines par la suite.

#### Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur le golimumab i.v., une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les patients atteints de PR.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### **Observations de groupes de patients**

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations des deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- La disponibilité d'une gamme d'options thérapeutiques est importante et accroît les chances d'accès des personnes atteintes de PR à des médicaments efficaces dont les effets secondaires peuvent être gérés.
- Les traitements actuels comportent des limites en raison de leurs effets indésirables, de leur coût élevé et de la lourdeur du processus d'obtention du remboursement par les régimes provinciaux d'assurance médicaments.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM a porté sur un essai de phase III multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo. L'essai GO-FURTHER a été mené auprès de 592 patients adultes (18 ans et plus) qui souffraient de PR modérément à sévèrement active (soit au moins six articulations sensibles et six articulations enflées) depuis au moins trois mois avant la présélection et au départ, malgré un traitement concomitant par une dose stable de MTX. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir par voie i.v. 2 mg/kg de golimumab ou un placebo en association à une dose stable de MTX de 15 à 25 mg par semaine. Les patients ne pouvaient participer à l'étude s'ils présentaient une autre maladie inflammatoire ou s'ils avaient déjà été traités par un autre modificateur de la réponse biologique, par un immunosuppresseur systémique et par un antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARD) autre que le MTX, ou par un corticostéroïde administré par voie parentérale au cours des quatre semaines précédant l'administration de la première dose du médicament à l'étude. Les patients recevant l'association placebo-MTX pouvaient passer au traitement par 2 mg/kg de golimumab au bout de 16 semaines si la réduction du nombre d'articulations sensibles et enflées était de moins de 10 %.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- Réponse ACR 20 — critère composite comprenant sept éléments, soit le nombre d'articulations enflées (66 articulations), le nombre d'articulations sensibles (68 articulations), l'évaluation de la douleur par le patient, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, l'évaluation par le patient de la fonction physique au moyen de l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de l'état de santé (Health Assessment Questionnaire Disability Index, ou HAQ-DI) et le taux de protéine C réactive (PCR). Une réponse ACR 20 correspond à une réduction d'au moins 20 % par rapport au départ du nombre d'articulations enflées et du nombre d'articulations sensibles et à une amélioration de 20 % d'au moins trois des cinq autres paramètres.
- Réponse ACR 50 — proportion des patients chez qui il y a une réduction d'au moins 50 % par rapport au départ du nombre d'articulations enflées (66 articulations) et du nombre d'articulations sensibles (68 articulations) et une amélioration de 50 % d'au moins trois des cinq autres paramètres.

- Score d'activité de la maladie (Disease Activity Score, ou DAS) dans 28 articulations (DAS 28) — indice tenant compte des articulations sensibles (28 articulations), des articulations enflées (28 articulations), du taux de PCR et de l'évaluation globale de l'activité de la maladie.
- Indice HAQ-DI — indice comprenant huit catégories, soit s'habiller et se préparer, se lever, manger, marcher, se laver, atteindre des objets, saisir des objets et vaquer aux activités.
- Questionnaire SF-36 — on a évalué la qualité de vie liée à la santé au moyen d'un questionnaire comprenant 36 questions permettant d'obtenir des scores de santé et de bien-être fonctionnels, ainsi que des scores des composantes physique et mentale obtenus au moyen de mesures psychométriques.
- Ensemble des effets indésirables, effets indésirables graves et retraits de l'étude en raison des effets indésirables.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité de l'étude GO-FURTHER était la réponse ACR 20 à la 14<sup>e</sup> semaine.

### **Efficacité**

- Une plus forte proportion des patients recevant l'association golimumab-MTX que de ceux recevant le placebo avait obtenu une réponse ACR 20 à la 14<sup>e</sup> semaine (58,5 % contre 24,9 %;  $p < 0,001$ ) et une réponse ACR 50 à la 24<sup>e</sup> semaine (34,9 % contre 13,2 %;  $p < 0,001$ ). La différence était statistiquement significative dans les deux cas.
- La proportion des patients qui avait obtenu un score DAS 28 « bon » ou « modéré » à la 14<sup>e</sup> semaine était plus grande, et de façon statistiquement significative, avec l'association golimumab-MTX qu'avec l'association placebo-MTX (81,3 % contre 40,1 %;  $p < 0,001$ ). Il y avait une rémission plus marquée selon le score DAS 28 dans le groupe traité par l'association golimumab-MTX que dans le groupe traité par l'association placebo-MTX à la 14<sup>e</sup> semaine (15,4 % contre 4,6 %;  $p < 0,001$ ) et à la 24<sup>e</sup> semaine (17,7 % contre 5,1 %;  $p < 0,001$ ).
- À la 14<sup>e</sup> semaine, une plus forte proportion des patients traités par l'association golimumab-MTX que de ceux du groupe placebo avait obtenu une amélioration cliniquement et statistiquement significative de l'indice HAQ-DI. Une amélioration cliniquement significative de l'indice HAQ-DI ( $\geq 0,25$ ) par rapport au départ avait été obtenue chez 68,4 % des patients traités par l'association golimumab-MTX par rapport à 43,1 % de ceux traités par l'association placebo-MTX ( $p < 0,001$ ).
- Aux 12<sup>e</sup>, 16<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaines, les variations médianes par rapport au départ des scores des composantes physique et mentale du questionnaire SF-36 étaient plus grandes, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par l'association golimumab-MTX que dans le groupe traité par l'association placebo-MTX ( $p < 0,001$ ).

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Le compte rendu de l'étude donne la proportion des patients qui avait présenté au moins un effet indésirable après 16 semaines (moment du passage possible du placebo au golimumab) et 24 semaines (fin de la période de traitement à double insu).
  - 16<sup>e</sup> semaine : 47,3 % avec l'association golimumab-MTX et 43,7 % avec l'association placebo-MTX
  - 24<sup>e</sup> semaine : 57,2 % avec l'association golimumab-MTX et 49,2 % avec l'association placebo-MTX

- Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été les infections et infestations.
- Les proportions des patients qui se sont retirées de l'étude en raison des effets indésirables ont été les suivantes :
  - 16<sup>e</sup> semaine : 2,0 % avec l'association golimumab-MTX et 1,0 % avec l'association placebo-MTX
  - 24<sup>e</sup> semaine : 2,3 % avec l'association golimumab-MTX et 1,0 % avec l'association placebo-MTX
- Les proportions des patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave ont été les suivantes :
  - 16<sup>e</sup> semaine : 3,8 % avec l'association golimumab-MTX et 1,0 % avec l'association placebo-MTX
  - 24<sup>e</sup> semaine : 4,8 % avec l'association golimumab-MTX et 2,0 % avec l'association placebo-MTX

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts ne tenant compte que du coût des médicaments et comparant le golimumab i.v. au golimumab s.c., à l'infliximab i.v. et à l'abatacept i.v. chez des patients dont le poids moyen était de 75 kg. Selon cette analyse, le golimumab i.v. est moins coûteux que le golimumab s.c., l'infliximab i.v. et l'abatacept i.v. au cours des trois premières années de traitement, les économies étant respectivement de 4208 \$ (7,6 %), 16 056 \$ (23,9 %) et 9982 \$ (16,3 %) chez les patients de 75 kg.

Le PCEM a cerné un certain nombre de limites, la principale étant l'utilisation d'un poids moyen de 75 kg pour l'analyse plutôt que d'une gamme de poids plausible. L'ACMTS a recalculé les coûts en tenant compte du gaspillage associé aux flacons à usage unique, des prix actualisés des médicaments et d'une gamme de poids des patients, et en incluant d'autres comparateurs pertinents. Selon le prix proposé du golimumab i.v. (826,86 \$ par flacon à usage unique de 50 mg/4,0 mL) et les doses recommandées chez les patients d'entre 75 kg et 80 kg (2 mg/kg aux semaines zéro et quatre, puis toutes les huit semaines par la suite), le golimumab i.v. coûte 23 152 \$ la première année et 21 498 \$ par année par la suite. Il est plus coûteux que le golimumab s.c. (50 mg par mois; 18 243 \$ par année), l'abatacept i.v. (250 mg aux semaines zéro, deux et quatre, puis toutes les quatre semaines par la suite; 20 177 \$ par patient la première année et 18 736 \$ par année par la suite), l'adalimumab s.c. (40 mg par mois; 19 249 \$ par année), l'étanercept i.v. (50 mg par semaine; 20 208 \$ par année) et le certolizumab s.c. (400 mg aux semaines zéro, deux et quatre, puis 200 mg toutes les deux semaines; 19 271 \$ la première année et 17 277 \$ par année par la suite). L'infliximab i.v. (3 mg/kg aux semaines zéro, deux et six, puis toutes les huit semaines par la suite) coûte 23 701 \$ par patient la première année et 19 257 \$ par année par la suite. Chez les patients devant recevoir une dose plus élevée (10 mg/kg jusqu'à toutes les quatre semaines), l'infliximab i.v. coûte 102 706 \$ par patient par année. L'ACMTS est d'avis qu'il faudrait que le prix du golimumab i.v. soit réduit de 17,8 % pour correspondre à celui des traitements les moins coûteux (golimumab s.c. et certolizumab s.c.) pour les patients de poids moyen de moins de 100 kg ou de 34,5 % pour correspondre à celui du certolizumab s.c. pour les patients de poids moyen de 100 kg à moins de 120 kg.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Au cours de l'essai GO-FURTHER, le placebo n'a été administré que pendant 24 semaines.
- Quand le MTX ne maîtrise pas la maladie, on peut envisager une association d'autres DMARD, mais l'étude ne comportait pas de groupe recevant des doses optimales d'une telle association.

### Lacunes de la recherche :

- Aucun essai n'a été mené pour comparer directement le golimumab i.v. aux autres produits biologiques sur le marché, y compris le golimumab s.c., pour le traitement de la PR.

### Membres du CCEM

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani

### Réunion du 18 juin 2014

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM 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 CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.