



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS – ACMTS RECOMMANDATION FINALE

CANAKINUMAB

(Ilaris — Novartis Pharmaceutiques Canada inc.)

Indication : Arthrite idiopathique juvénile systémique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande que le canakinumab soit remboursé à titre de traitement de l'arthrite idiopathique juvénile systémique évolutive (AJIs) chez les patients de deux ans et plus qui présentent les critères cliniques suivants lorsque les deux conditions sont réunies :

Critères cliniques :

1. Les patients qui sont intolérants ou ne répondent pas bien aux stéroïdes oraux ou au méthotrexate.
2. Le traitement doit être cessé si aucune amélioration n'a été relevée après 15 jours.

Conditions :

1. Le prix ne doit pas excéder le prix du tocilizumab tel qu'inscrit au régime d'assurance-médicaments.
2. Les patients devraient être suivis par un médecin qui possède de l'expérience dans le traitement de l'AJIs.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais randomisés contrôlés (ERC) — l'essai 2301 et l'essai 2305 — ont démontré que le canakinumab est un traitement efficace comparativement au placebo dans le traitement de l'AJIs puisqu'il améliore le bien-être du patient, réduit la douleur, améliore la fonctionnalité et la qualité de vie de façon générale. Il n'existe aucune comparaison directe entre le canakinumab et d'autres traitements contre l'AJIs. Toutefois, des comparaisons indirectes suggèrent que l'efficacité du canakinumab est analogue aux autres traitements biologiques utilisés pour l'AJIs.
2. Les preuves sont insuffisantes pour qu'il soit possible de conclure que le canakinumab demeurerait un traitement efficace pour les patients qui ont déjà cessé un traitement avec d'autres médicaments biologiques, comme le tocilizumab, à cause d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance.
3. Le prix du canakinumab est de 10 à 15 fois plus élevé que les autres traitements de l'AJIs. Le canakinumab ne semble pas être rentable au prix actuel pour les patients, que ces derniers soient expérimentés ou naïfs de traitement de l'AJIs. Une réduction du prix du

Programme commun d'évaluation des médicaments

canakinumab d'environ 90 % serait requise pour en faire une option de traitement présentant un bon rapport cout-efficacité comparativement au tocilizumab.

Note :

Les programmes d'assurance-médicaments qui ne remboursent pas le tocilizumab pour l'AJIs pourraient aussi choisir de ne pas rembourser le canakinumab.

Contexte :

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain qui bloque l'action de l'interleukine-1 bêta. En 2011, le CCEM recommandait que le canakinumab ne soit pas remboursé dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS). L'indication de Santé Canada qui a été examinée pour la demande actuelle était composée du traitement de l'AJIs évolutive chez les patients de deux ans et plus. La dose recommandée de canakinumab pour traiter l'AJIs est de 4 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 300 mg) administrée toutes les quatre semaines par injection sous-cutanée.

Résumé des considérations du CCEM

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais randomisés contrôlés (ERC) et des études pivot portant sur le canakinumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients relativement aux résultats et aux enjeux importants pour les enfants souffrant d'AJIs.

Données recueillies des patients

L'information qui suit est un résumé des principales informations fournies par la Société d'arthrite et l'Alliance canadienne des arthritiques qui ont répondu à la demande de rétroaction des patients du PCEM. L'information a été obtenue par des témoignages personnels, des conversations avec plusieurs parents et par un sondage tenu en 2013 qui portait sur l'arthrite juvénile.

L'AJIs affecte tous les aspects de la vie des patients : les activités quotidiennes, comme dormir ; les soins personnels ; la marche ; la participation à des activités scolaires, sociales ou récréatives, ainsi que la capacité de s'adonner à un loisir et de satisfaire ses passions. Les limites associées à l'incapacité à accomplir ses activités quotidiennes peuvent représenter une charge psychologique importante pour les enfants autant que pour leurs familles et leurs proches aidants. Les réponses aux divers traitements offerts varient de façon importante. Certains patients peuvent bien répondre au traitement, alors que d'autres peuvent ne pas y répondre du tout. D'autres encore verront les symptômes de leur maladie contrôlés pendant une courte période puis cesseront de répondre au traitement. Selon ce qui a été signalé, la douleur associée aux injections quotidiennes d'anakinra aurait un impact significatif sur la qualité de vie des patients et de leur famille.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM a inclus deux ERC. L'étude 2305 (n = 84) a évalué la supériorité du canakinumab sur le placebo selon la proportion des patients qui ont eu une réponse d'au moins 30 au questionnaire de classification adapté de l'American College of Rheumatology Pediatric (ACR Pedi) au 15^e jour et qui étaient suivis pendant quatre semaines

au total. L'étude 2301 (n = 100) a évalué la supériorité du canakinumab sur le placebo selon les principaux résultats de délai de survenue d'une poussée, en utilisant une approche de prévention des poussées. L'étude 2301 comportait un essai clinique en mode ouvert dans lequel tous les patients recevaient du canakinumab afin d'induire et de maintenir une réponse minimale de 30 au ACR Pedi adapté. Tous les patients souffrant d'AJIs évolutif étaient admis à l'étude 2305 ainsi qu'à l'étude 2301. Cependant, les caractéristiques initiales indiquaient que chacune des populations des essais était composée de patients présentant un haut niveau d'activité de la maladie. De plus, la majorité des patients avaient été prétraités par diverses options de traitement thérapeutique, dont les stéroïdes oraux, le méthotrexate, l'anakinra et l'étanercept. Tous ces traitements ont été suspendus principalement à cause du faible taux d'efficacité et de tolérance.

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- la réponse à l'ACR Pedi ;
- l'activité de la maladie et l'absence de poussées de la maladie ;
- la qualité de vie liée à la santé selon le questionnaire sur la santé de l'enfant (CHQ) ;
- les résultats associés à la capacité et à l'incapacité fonctionnelle selon le questionnaire d'évaluation de la santé de l'enfant (CHAQ) ;
- les événements indésirables graves (EIG), l'ensemble des événements indésirables (EI), et les abandons pour cause d'événements indésirables (AEI).

Efficacité

Les résultats de l'étude 2305 ont démontré la supériorité du canakinumab sur le placebo dans l'atteinte d'une réponse de 30 à l'ACR Pedi adapté après 15 jours de traitement chez les patients souffrant d'AJIs : rapport de cotes (RC) = 62 (95 % intervalle de confiance [IC], de 12 à 306 ; $P < 0,0001$). Les patients qui ont reçu du canakinumab étaient aussi statistiquement plus sujets de façon significative à atteindre une réponse de 70 au questionnaire ACR Pedi adapté (RC = 105 ; 95 % IC, 12 à 923 ; $P < 0,0001$) ou une réponse de 100 au questionnaire adapté ACR Pedi (RC = 23 ; 95 % IC, 3 à 183 ; $P < 0,0001$) après 30 jours de traitement. Ces résultats étaient considérés comme particulièrement pertinents et cliniquement significatifs selon l'expert en pédiatrie consulté, puisqu'ils peuvent coïncider avec l'objectif de rémission du traitement.

Avec l'utilisation d'un sevrage thérapeutique, l'étude 2301 a démontré un maintien de l'efficacité du canakinumab associé à une réduction statistiquement significative du risque de poussées de la maladie comparativement au placebo chez les patients qui ont précédemment atteint une réponse minimale attendue avec le médicament : rapport de risque (RR) = 0,36 (95 % IC, 0,17 à 0,75 ; $P = 0,0032$). Dans l'étude 2301, le canakinumab était supérieur au placebo dans sa capacité à réduire le risque d'une détérioration du niveau de réponse au ACR Pedi adapté tout au long de l'étude (RR = 0,49 ; 95 % IC, 0,27 à 0,90 ; $P = 0,0131$), et le canakinumab était aussi associé à une possibilité statistiquement plus élevée d'inactivité de la maladie comparativement au placebo (RC = 3,4 ; 95 % IC, 1,5 à 8,0 ; $P = 0,0020$).

Dans l'étude 2305, le canakinumab était, comparativement au placebo, associé à un bienfait statistiquement et cliniquement significatif relativement à la qualité de vie liée à la santé, à la douleur et à la capacité fonctionnelle après 29 jours de traitement. Les trois éléments ont été

identifiés comme des résultats importants pour les patients selon les commentaires des patients reçus par l'ACMTS. Les résultats de l'étude 2301 ont montré une tendance non significative vers le canakinumab comparativement au placebo à la lumière de ces résultats ; cependant, le sevrage thérapeutique pourrait avoir miné la capacité du canakinumab de démontrer une différence statistiquement significative entre les groupes dans ces conditions.

Effets nuisibles

Aucune mort n'a été signalée dans l'étude 2305. Deux morts ont été signalées pendant l'étude 2301, une dans le groupe au canakinumab et l'autre dans le groupe au placebo. Chacune des morts avait été causée par le syndrome d'activation macrophagique (SAM). Au moins un EIG a été signalé par 5 % des patients de chacun des groupes dans l'étude 2305. Dans l'étude 2301, au cours de la phase à double insu, des EIG ont été signalés par 12 % des patients des deux groupes. L'EIG le plus fréquemment signalé était le SAM et l'arthrite juvénile. Dans l'étude 2305, au moins un EI a été signalé par 56 % des patients du groupe au canakinumab et 39 % des patients du groupe au placebo. Dans l'étude 2301, 80 % des patients du groupe au canakinumab ont vécu des EI comparativement à 79 % du groupe au placebo. L'EI le plus fréquent est l'arthralgie, la toux, la rhinopharyngite, la pyrexie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la douleur abdominale et la douleur aux extrémités. Les EIG liés aux infections étaient rares (< 5 %). Le SAM était moins courant chez les patients traités au canakinumab comparativement aux patients du groupe placebo (aucun patient du groupe traité au canakinumab contre 2 % des patients du groupe placebo dans l'étude 2301 ; et 5 % des patients du groupe canakinumab contre 10 % des patients du groupe placebo de l'étude 2305). Aucun AEI n'a été signalé dans l'étude 2305. Dans l'étude 2301, aucun AEI n'a été signalé dans le groupe au canakinumab alors que des AEI ont été signalés chez 12 % des patients du groupe placebo.

Coût et rentabilité

Au prix suggéré de 16 000 \$ par flacon de 150 mg, le coût annuel du canakinumab (208 000 \$ à 416 000 \$ par patient) est substantiellement plus élevé que celui du tocilizumab (9 402 \$ à 28 207 \$ par patient, selon la liste de prix du Programme de médicaments de l'Ontario, en mars 2016).

Le fabricant a déposé une analyse coût-utilité (ACU) qui comparait principalement le canakinumab et le tocilizumab comme traitements de première ligne pour les patients de deux ans et plus souffrant d'AJs évolutive qui n'avaient pas répondu comme escompté au traitement (intolérance ou manque d'efficacité) aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux corticostéroïdes à action générale. De plus, le fabricant a entrepris une seconde ACU correspondant aux critères de remboursement et qui comparait le canakinumab avec les meilleurs soins de soutien (MSS) comme traitement biologique de seconde ligne chez les patients de deux ans et plus souffrant d'AJs évolutive qui avaient cessé n'importe laquelle des thérapies biologiques ou qui présentaient des contre-indications envers ces traitements à cause d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance. Les analyses du fabricant ont été entreprises du point de vue d'un payeur public du système canadien et étaient réalisées sur une base individuelle, dans une approche de modélisation du délai avant événement pour prédire l'évolution de la maladie des patients et son évolution, les effets et les résultats escomptés du traitement envisagé, jusqu'à ce que les patients atteignent l'âge de 20 ans (horizon de temps moyen de ~10 ans). Les données sur l'efficacité ont été dérivées d'une comparaison indirecte

de traitement (CIT) qui comparait le canakinumab avec le tocilizumab, et d'une analyse combinée de deux des études du fabricant comparant le canakinumab avec un placebo (assumé comme représentant les MSS). Les valeurs utilitaires ont été dérivées au moyen d'un algorithme de cartographie qui correspondait aux scores obtenus pour la qualité de vie et le l'ACR. Le fabricant a signalé un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) pour le canakinumab, lorsque comparé au tocilizumab de plus de 3 000 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) obtenue, alors que le RCUD du canakinumab lorsque comparé aux MSS était d'environ 824 000 \$ par QALY obtenue. Le fabricant a aussi présenté des scénarios envisageant un dispositif confidentiel de partage des risques dans lequel le cout annuel du médicament par patient [REDACTED] du médicament, ce qui améliorerait le RCUD, mais pas suffisamment pour que le canakinumab puisse présenter un bon rapport cout-efficacité à un seuil conventionnellement accepté.

Les principales limites des analyses étaient que les données utilisées pour modéliser les analyses primaires (traitement biologique de première ligne) n'étaient pas fondées sur des analyses stratifiées, mais sur une population mixte (comportant des patients naïfs au traitement biologique et des patients expérimentés aux traitements biologiques), et que les données utilisées pour les analyses secondaires (traitement biologique de seconde ligne) n'étaient pas issues de la population évaluée pour le groupe au canakinumab, mais d'une population mixte pour le groupe avec MSS. Le PCEM n'a pas été en mesure de tester cette limite puisque les analyses stratifiées des essais cliniques n'étaient pas disponibles.

D'autres limites importantes relevées et testées par le PCEM étaient :

- L'applicabilité des équations prédictives dérivées des caractéristiques des patients de l'étude 2301 pourrait ne pas convenir à la population de l'analyse primaire ni à celle de l'analyse secondaire.
- Un algorithme de cartographie qui a pondéré les valeurs de qualité de vie et les scores CHAQ des essais au canakinumab était utilisé pour dériver des scores d'utilité. Cette approche est associée à un haut niveau d'incertitude.
- Un ACR de 30 a été utilisé comme seuil de réponse au traitement dans le modèle. L'expert clinique du PCEM a affirmé qu'un ACR de 50 est utilisé dans la pratique clinique.
- La CIT évaluée par le PCEM [REDACTED]. Par conséquent, le PCEM a testé l'hypothèse que les médicaments présentent une efficacité égale lors de l'analyse primaire.

Lorsque les caractéristiques initiales des patients et les scores utilitaires étaient variés et qu'un seuil de ACR de 50 était envisagé pour le traitement biologique de première ligne, le PCEM jugeait que l'estimation la plus juste de RCUD variait entre 1 846 000 \$ et 6 521 000 \$ par QALY pour le canakinumab comparativement au tocilizumab (576 000 \$ à 2 034 000 \$ par QALY lorsque le dispositif de partage des risques était considéré). Pour le traitement biologique de seconde ligne (lors d'une demande de remboursement), l'estimation du RCUD la plus juste selon le PCEM variait entre 459 000 \$ et 1 584 000 \$ par QALY pour le canakinumab comparativement aux MSS (ou entre 171 000 \$ et 591 000 \$ par QALY lorsque le dispositif de partage des risques était considéré). Selon l'estimation la plus juste du PCEM, sans considérer le dispositif de partage de risques, une réduction du prix de plus de 79 % serait nécessaire pour réduire le RCUD du canakinumab sous 100 000 \$ par QALY dans toutes circonstances. Cependant, on devrait souligner qu'étant donné la principale limite relative au manque de

données pour les populations stratifiées fondées sur l'expérience avec les médicaments biologiques, le RCUD demeure très incertain.

Pour l'analyse préliminaire, si une efficacité équivalente est présumée, le cout total est substantiellement plus élevé pour le canakinumab comparativement au tocilizumab (cout différentiel de 776 000 \$ sur l'horizon de ~10 années ; réduit à [REDACTED] lorsque l'on tient compte du dispositif de partage des risques). Le cout par flacon de canakinumab devrait être réduit de plus de 93 % pour présenter un cout annuel équivalent à ce qu'il en coûte pour traiter au tocilizumab un patient pesant 20 kg ; et de plus de 89 % pour un patient pesant 50 kg.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté que les preuves étaient insuffisantes concernant l'innocuité de l'utilisation prolongée du canakinumab.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani et D^{re} Harindra Wijesundera.

Rencontre du 18 mai 2016

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants du PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM délibère sur l'examen et émet une recommandation ou publie un avis. L'information des patients fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et a demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations ou avis du CCEM ne sont pas destinés à remplacer les soins fournis par un professionnel de la santé à son patient ni ne sont destinés à remplacer les conseils d'un professionnel.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.