



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

GOLIMUMAB

(Simponi – Schering Plough Inc.)

Indication : Polyarthrite rhumatoïde

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le golimumab en association avec le méthotrexate 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 rhumatoïde 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. Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et à double insu ont été examinés dans l'étude méthodique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) évaluant le golimumab chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active. Un essai a porté sur des patients n'ayant jamais pris le méthotrexate, deux autres sur des patients ayant déjà pris le méthotrexate, et un autre sur des patients ayant déjà pris des inhibiteurs du TNF- α . Dans trois essais, le golimumab a été évalué en association avec le méthotrexate et dans le quatrième essai, les patients ont poursuivi leur traitement par DMARD (soit les antirhumatismaux modificateurs de la maladie) qui pouvait inclure le méthotrexate. Dans tous les essais, le golimumab 50 mg a permis une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo au niveau du pourcentage de patients 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 rhumatoïde modérément ou sévèrement active.
2. Le coût annuel du golimumab est inférieur à celui d'autres inhibiteurs du TNF- α pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde lorsque ce médicament est administré 12 fois par an.

À souligner :

Le Comité a constaté que malgré l'existence de quatre autres inhibiteurs du TNF- α pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, 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 en association avec le méthotrexate pour la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérément ou sévèrement active. La présente recommandation focalise sur cette indication. Le golimumab détient également les indications suivantes de Santé Canada :

- 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 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. Pour les cas de polyarthrite psoriasique, le golimumab peut être utilisé conjointement avec le méthotrexate chez les patients qui ne répondent pas bien au méthotrexate seul.

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'information suivante préparé par le PCEM : une étude méthodique d'ECR à double insu sur le golimumab et un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM a compris quatre ECR contre placebo et à double insu, parrainés par le fabricant, évaluant l'efficacité du golimumab 50 mg et du golimumab 100 mg, administrés toutes les quatre semaines chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active (GO-BEFORE, GO-FORWARD, GO-AFTER et l'étude Kay 2008). L'étude Kay 2008 (N = 172) est une étude de phase deux évaluant des traitements de deux et de quatre semaines du golimumab chez des patients ayant déjà pris le méthotrexate, mais le Comité n'a commenté sur ce document.

Trois populations de patients différentes ont été évaluées par les trois autres essais :

- GO-BEFORE (N = 637) a évalué le golimumab sur 52 semaines chez des patients n'ayant jamais pris le méthotrexate. Pour tous les groupes randomisés pour recevoir le méthotrexate dans le cadre de cette intervention, les doses initiales de méthotrexate ont été de 10 mg par semaine, suivi par une augmentation de 2,5 mg toutes les deux semaines pour arriver à 20 mg par semaine à la semaine 8.
- GO-FORWARD (N = 444) a évalué le golimumab sur 24 semaines chez des patients ayant déjà pris le méthotrexate. Pour les patients recevant le méthotrexate dans le cadre de cette intervention, les doses ont été établies selon les doses stables avant l'étude.
- L'essai GO-AFTER (N = 461) a évalué le golimumab sur 24 semaines chez des patients ayant déjà pris un inhibiteur du TNF- α . Les critères d'inclusion pour l'essai GO-AFTER n'ont pas été limités par une expérience précédente avec un DMARD ou avec le méthotrexate et le méthotrexate ne faisait pas spécifiquement partie de l'intervention. Les DMARD résiduels ont été permis selon les doses stables de traitement précédant l'étude et environ deux tiers des patients ont reçu un traitement concomitant par méthotrexate durant l'essai.

Pour les essais GO-BEFORE, GO-FORWARD et GO-AFTER, les patients qui ont vu une amélioration de moins de 20 % au niveau du nombre d'articulations enflées et douloureuses à un certain moment lors de l'essai ont répondu aux critères de sortie prématurée. Les critères de sortie prématurée ont été pris en compte à la semaine 28 pour l'essai GO-BEFORE et à la semaine 16 pour les essais GO-FORWARD et GO-AFTER. Les moments de sortie prématurée ont toujours suivi l'évaluation du critère de jugement primaire ou du premier co-critère de jugement primaire. 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. Les patients ayant répondu aux critères de sortie prématurée ont fait l'objet d'observations à partir de ce moment, lesquelles ont été reportées pour analyses futures. Le pourcentage de patients répondant aux critères de sortie prématurée a varié entre 11,3 % et 46,4 % entre les essais et les groupes de traitement. Il y avait entre 2,2 % et 20,0 % de patients dans différents essais et groupes de traitement qui ont arrêté le traitement avant la fin de l'étude.

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'essai était le pourcentage de patients ayant une amélioration d'au moins 50 % des critères du American College of Rheumatology (ACR 50) à la semaine 24 et la variation par rapport au départ du score de van der Heijde/ Sharp modifié (vdH-S) à la semaine 52 dans l'essai GO-BEFORE ; ACR 20 à la semaine 14 et la variation par rapport au départ pour le degré d'incapacité fonctionnelle selon le score du Health Assessment Questionnaire (HAQ) à la semaine 24 dans l'essai GO-FORWARD ; et ACR 20 à la semaine 14 dans l'essai GO-AFTER.

Les critères ACR 20 correspondent au nombre d'articulations enflées, au nombre d'articulations 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 HAQ et 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). Un panel de consensus a établi qu'une variation minimum d'importance clinique de l'échelle vdH-S chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde était de 4,6 points.

Le HAQ, un outil autodéclaré, comprend un indice d'incapacité qui sert à évaluer l'état fonctionnel et le niveau d'incapacité pour les maladies rhumatoïdes. Les scores ont varié entre zéro et trois, les scores plus élevés indiquant une plus grande incapacité. On considère qu'une réduction de 0,22 unités est d'importance clinique pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

D'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 la productivité au travail et la qualité de vie.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans tous les essais, il y avait un pourcentage plus important et statistiquement significatif de patients obtenant une réponse ACR 20, ACR 50 ou ACR 70 dans les groupes sous golimumab 50 mg comparativement au placebo.
- Le golimumab 50 mg a permis une inhibition significative de la progression radiographique par rapport au placebo dans l'essai GO-BEFORE à 52 semaines. Dans GO-FORWARD, la progression radiographique (telle qu'évaluée par la variation du score vdH-S par rapport au départ) n'a pas été observée dans les groupes sous golimumab ou sous placebo à la semaine 24. Ce manque de progression pourrait être attribuable à la courte durée de l'essai et au faible niveau d'activité de la maladie observé chez les patients participants à l'essai GO-FORWARD (par ex., des niveaux élevés de CRP, faible nombre d'articulations enflées et douloureuses, faibles scores de vdH-S au départ).
- Dans tous les essais, des améliorations statistiquement et cliniquement significatives des scores HAQ ont été observées pour le golimumab 50 mg comparativement au placebo.
- Des améliorations d'importance statistique et clinique de la qualité de vie et de la productivité au travail n'ont pas été constatées uniformément dans les quatre essais sur le golimumab 50 mg contre placebo.
- L'efficacité semblait similaire entre les doses de golimumab à 50 mg et à 100 mg. Très peu des patients ayant répondu aux critères de sortie prématurée et ayant vu une augmentation de leur dose de 50 mg à 100 mg ont obtenu une réponse ACR 20, indiquant l'avantage limité d'une stratégie d'augmentation de dose chez les patients non-répondants.
- Dans l'essai GO-AFTER, une analyse de sous-groupe prédéterminée par le fabricant basée sur la réponse ACR 20 a trouvé l'efficacité du golimumab similaire chez tous les patients quelque soit le motif d'abandon de leur traitement par un inhibiteur du TNF- α . Les motifs d'abandon de traitement comprennent un manque d'efficacité, l'intolérance et d'autres raisons d'ordre financier ou relatives à l'accès limité.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le pourcentage de patients rapportant des effets indésirables graves était similaire entre le groupe sous golimumab 50 mg et le placebo dans l'essai GO-BEFORE (11 % contre 14 % respectivement), l'essai GO-FORWARD (6,7 % contre 3,8 % respectivement) et l'essai GO-AFTER (7,2 % contre 9,7 % respectivement).
- Le pourcentage de patients rapportant une infection grave était similaire entre les groupes sous golimumab et le placebo variant entre 0,8 % et 3,8 % pour tous les essais et groupes de traitement. Il y avait un cas (0,6 %) de tuberculose dans un patient dans le groupe sous golimumab 50 mg dans l'essai GO-BEFORE.
- Dans l'essai GO-BEFORE, il y avait quatre cas de malignité, dont un (0,6 %) dans le groupe sous golimumab 50 mg, un (0,3 %) dans les groupes sous golimumab 100 mg et deux (1,2 %) dans le groupe sous placebo. Dans l'essai GO-FORWARD, il y avait trois cas de malignité, dont deux (0,9 %) dans le groupe sous golimumab 100 mg et un (0,7 %) dans le groupe sous placebo. Dans l'essai GO-AFTER, il y avait deux cas de malignité, dont un (0,6 %) dans le groupe sous golimumab 100 mg et un (0,6 %) dans le groupe sous placebo.
- Dans toutes les études, il n'y avait aucun cas de lupus et seulement un cas d'insuffisance cardiaque congestive (0,7 %) chez un patient sous golimumab participant à l'étude Kay.
- Pour toutes les études les abandons en raison d'effets indésirables étaient faibles, avec des niveaux similaires entre les groupes sous le golimumab 50 mg et le placebo.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Coût et rapport coût efficacité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le golimumab à l'étanercept, à l'adalimumab, à l'infliximab, au rituximab, à l'anakinra et à l'abatacept chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active n'ayant pas répondu à des traitements adéquats par DMARD. Le Comité a accepté l'analyse de minimisation des coûts et a pris en compte les coûts du golimumab et d'autres inhibiteurs du TNF- α . Le coût annuel de traitement par golimumab (17 364 \$; 50 mg par mois) est inférieur à celui d'étanercept (18 995 \$; 50 mg par semaine) et d'adalimumab (18 438 \$; 40 mg toutes les deux semaines). Le golimumab peut s'avérer plus coûteux que l'infliximab selon le poids du patient, le dosage d'infliximab et la quantité potentiellement gaspillée par fiole.

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.
- Le Comité a commenté sur la gamme d'essais et de populations ayant fait l'objet d'une évaluation avec le golimumab et sur le fait que l'essai GO-AFTER est le premier ECR évaluant l'effet des inhibiteurs du TNF- α chez des patients les ayant déjà pris. L'incertitude quant à la rentabilité d'un traitement successif par inhibiteur du TNF- α a également été examinée.

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 :

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 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 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.