Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

CIMZIA[MC] – Spondylite ankylosante

FÉVRIER 2015

Marque de commerce : Cimzia
Dénomination commune : Certolizumab pegol
Fabricant : U.C.B.
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)
Teneur : 200 mg/ml (1 ml)

Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un anticorps monoclonal de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα). Il est notamment indiqué « pour la réduction des signes et des symptômes chez les patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante active dont la réponse au traitement classique n'est pas satisfaisante ». Il est inscrit actuellement sur les listes de médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde à certaines conditions. D'autres anti-TNFα y sont inscrits à titre de médicaments d'exception pour le traitement de la spondylite ankylosante : l'adalimumab (Humira[MC]), l'étanercept (Enbrel[MC]), le golimumab (Simponi[MC]) et l'infliximab (Remicade[MC]). La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de réévaluation à la suite du refus d'ajouter une indication à Cimzia[MC] pour le traitement de la spondylite ankylosante.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2014 Avis de refus - Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de son évaluation antérieure basée sur les résultats de l'étude de Landewé (2014), de l'affiche de van der Heijde (2013) et d'une méta-analyse en réseau non publiée, l'INESSS a reconnu les bénéfices suivants au certolizumab pour le traitement de la spondylite ankylosante modérée ou grave, active malgré la prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) :

- la réduction à court terme des signes, des symptômes et de l'activité de la maladie selon le *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI);
- l'amélioration à court terme de l'atteinte fonctionnelle et de la mobilité spinale selon le *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI);
- le maintien de l'efficacité sur une période de 96 semaines;
- une efficacité clinique à court terme globalement semblable à celle des autres anti-TNFα;
- un profil d'innocuité semblable à celui connu jusqu'à maintenant pour ce médicament dans d'autres indications rhumatologiques.

L'INESSS a toutefois jugé que les données étaient insuffisantes pour évaluer l'effet du certolizumab sur l'inflammation de l'os détectée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Une réduction de l'inflammation constitue un élément prédictif de l'effet protecteur des anti-TNFα sur les érosions qui surviennent tardivement en spondylite ankylosante. En

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

conséquence, il n'a pu statuer favorablement sur sa valeur thérapeutique.

Dans les présents travaux, en plus de données non publiées sur l'effet anti-inflammatoire du certolizumab sur l'os observé à la semaine 12 de l'étude de Landewé, le fabricant a soumis l'affiche de Braun présentée en novembre 2014 au congrès annuel de l'American College of Rheumatology. Il fait état de résultats à l'IRM recueillis aux semaines 12, 48 et 96 de cette même étude.

Dans l'étude de Landewé, l'inflammation de l'os a été mesurée à l'aide de deux scores. Le premier, développé par le Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), a été utilisé pour évaluer celle de l'articulation sacro-iliaque. Quant à celle du rachis, la modification de Berlin de l'*Ankylosing Spondylitis spine MRI scoring system for disease* (ASspiMRI-a) a été préconisée. Les paramètres secondaires d'évaluation de l'étude en question consistaient en la variation de ces scores à la semaine 12, par rapport à leur valeur initiale, chez le sous-groupe de la population totale atteinte de spondylarthrite axiale qui a subi un examen à l'IRM. Une sous-analyse de ce sous-groupe a été réalisée pour séparer les résultats obtenus chez les sujets souffrant de spondylite ankylosante de ceux atteints de spondylarthrite axiale sans signe de sacro-iliite à la radiographie. Les principaux résultats en provenance des données non publiées sont énumérés ci-dessous. Seuls ceux en lien avec l'indication reconnue par Santé Canada sont retenus, en l'occurrence la spondylite ankylosante.

- Le score moyen initial SPARCC est de 16,72 points chez le groupe recevant le placebo, alors qu'il est de 8,86 points et de 11,43 points chez ceux recevant le certolizumab aux doses de 200 mg et de 400 mg, respectivement.
- La variation moyenne du score SPARCC à la semaine 12 est de 0,87 point avec le placebo, et de -2,79 points et -5,57 points avec les doses de 200 mg et 400 mg de certolizumab respectivement, donnant lieu à des différences par rapport au placebo de -3,67 points avec la dose de 200 mg ($p = 0,052$) et de -6,44 points avec celle de 400 mg ($p < 0,001$).
- Le score moyen initial ASspiMRI-a est de 5,89 points chez le groupe recevant le placebo, alors qu'il est de 7,81 points et de 3,83 points chez ceux recevant le certolizumab aux doses de 200 mg et de 400 mg, respectivement.
- La variation moyenne du score ASspiMRI-a à la semaine 12 est de 1,28 point avec le placebo, et de -2,4 points et -1,68 point avec les doses de 200 mg et 400 mg de certolizumab respectivement, donnant lieu à des différences par rapport au placebo de -3,67 points avec la dose de 200 mg ($p < 0,001$) et de -2,96 points avec celle de 400 mg ($p = 0,005$).

En octobre 2014, l'INESSS a jugé que l'étude de Landewé était de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'imagerie médicale choisis sont pertinents et reconnus pour mesurer l'inflammation de l'os. De plus, la méthodologie de la collecte de données décrite dans la documentation non publiée est convenable. En outre, la mesure de l'inflammation dans les deux régions squelettiques axiales principalement touchées par la spondylite ankylosante mérite d'être soulignée. Les valeurs de base des scores indiquent la présence d'inflammation avant les traitements.

L'INESSS a toutefois identifié quelques limites, dont un déséquilibre entre les groupes quant à certaines caractéristiques de base et un faible nombre de sujets par groupe. Néanmoins, l'analyse de la variation des scores, par rapport à leur valeur initiale, a été ajustée pour tenir

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

compte de leur disparité. Tous les résultats indiquent une différence statistiquement significative en faveur du certolizumab comparativement au placebo, à l'exception de la variation du score SPARCC avec la dose de 200 mg. Il faut cependant rappeler qu'il s'agit d'une sous-analyse d'un paramètre secondaire d'évaluation réalisée chez un petit nombre de patients. De fait, sur les 325 participants de l'étude de Landewé, seulement 153 ont été évalués à l'IRM. De ce nombre, 91 souffraient de spondylite ankylosante, si bien que chacun des groupes était composé d'une trentaine de patients. La sous-analyse combinant les patients sous traitement avec les deux doses de certolizumab a cependant conduit à une différence significative entre celui-ci et le placebo, soit -5,06 points ($p = 0,002$), tout comme l'analyse effectuée chez la population globale atteinte de spondylarthrite axiale (-5,2; $p < 0,001$). Au surplus, ces écarts sont supérieurs au changement minimal jugé important du score SPARCC selon Maksymowych (2012) qui s'élève à 2,5 points pour l'articulation sacro-iliaque. Partant des faits précités, l'INESSS est d'avis que le certolizumab réduit l'inflammation osseuse à court terme. En ce qui a trait à la persistance de l'effet anti-inflammatoire du certolizumab, l'abrégé de publication de Braun rapporte notamment les variations moyennes des scores à l'IRM, par rapport à leur valeur initiale, observées aux semaines 48 et 96, toutes doses confondues, chez les personnes ayant reçu le certolizumab durant l'étude de Landewé. Notons qu'au moment des suivis aux semaines 48 et 96, l'étude se déroulait sans population de référence. Ainsi, la variation du score SPARCC s'élevait à -7,6 et à -8,2 aux semaines 48 et 96, respectivement. Quant à celle du score ASspiMRI-a, elle était de -2,9 et de -4 aux semaines 48 et 96, respectivement. Ainsi, la réduction de l'inflammation semble se maintenir à plus long terme.

À la lumière de l'ensemble des données d'imagerie médicale, l'INESSS reconnaît l'effet anti-inflammatoire du certolizumab sur l'os.

Besoin de santé

Les AINS constituent le traitement symptomatologique standard de la spondylite ankylosante. Les anti-TNFα sont devenus les agents de choix comme traitement de deuxième intention, à cause notamment de leur effet sur l'œdème osseux; quatre sont présentement couverts par le régime général d'assurance médicaments à cette fin. Leurs voies d'administration et leurs régimes posologiques différents permettent d'optimiser le traitement en tenant compte des facteurs cliniques particuliers des patients, si bien qu'en ce moment le certolizumab ne comble pas de besoin de santé particulier, si ce n'est qu'en pratique il est utilisé chez la femme enceinte. De fait, il ne traverse pas la barrière placentaire, contrairement à ses comparateurs.

En conclusion, le certolizumab est plus efficace à court terme qu'un placebo pour réduire les signes, les symptômes et l'activité de la maladie, ainsi que l'atteinte fonctionnelle qui en résulte chez les patients atteints de spondylite ankylosante active en cas de réponse insuffisante aux AINS. Il en est de même pour l'amélioration de la mobilité spinale. Ces bénéfices cliniques se sont maintenus à long terme. En outre, le certolizumab a un effet favorable sur la réduction de l'inflammation osseuse visible à l'IRM localisée au rachis et aux articulations sacro-iliaques. Par ailleurs, l'efficacité clinique des anti-TNFα, indiqués pour le traitement de la spondylite ankylosante, est globalement comparable à court terme. Enfin, le profil des effets indésirables liés à l'usage du certolizumab pour traiter cette pathologie n'a pas présenté de changement particulier par rapport à celui lié à son usage dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, indication déjà inscrite sur les listes. Pour toutes ces raisons, la valeur thérapeutique du certolizumab pour le traitement de la spondylite ankylosante est maintenant démontrée à la satisfaction de l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût annuel de traitement de la spondylite ankylosante avec le certolizumab est de 17 991 $ pour la première année et de 16 413 $ pour les années subséquentes. Celui des autres anti-TNFα inscrits sur les listes pour cette indication varie de 17 364 $ à 37 686 $ pour la première année de traitement et de 17 364 $ à 33 918 $ pour les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise. Elle est fondée sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différents anti-TNFα inscrits pour le traitement de la spondylite ankylosante. Elle présente les caractéristiques suivantes :

- des données d'efficacité provenant de la méta-analyse en réseau non publiée appréciée lors de l'évaluation antérieure;
- un horizon temporel de 3 ans;
- une perspective d'un ministère de la santé où seuls les coûts en médicament sont considérés. Une perspective sociétale est également présentée et inclut le temps du patient consacré à la perfusion d'un traitement intraveineux.

Seuls les résultats selon la perspective sociétale sont présentés, car il s'agit de celle privilégiée par l'INESSS.

Analyse de minimisation des coûts comparant le certolizumab aux autres anti-TNFα inscrits pour le traitement de la spondylite ankylosante, perspective sociétale

Médicament	Fabricant[a,b]		INESSS[a,c]
	Coût de traitement triennal		Coût de traitement annuel moyen
Certolizumab	[redacted]	$	16 939 $
Adalimumab	[redacted]	$	18 570 $
Étanercept	[redacted]	$	18 683 $
Golimumab	[redacted]	$	17 364 $
Infliximab	[redacted]	$	26 816 $[d]

a Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Le prix du médicament provient de la *Liste de médicaments* de février 2014.
b Les coûts sont établis pour un patient de 80 kg.
c Coûts annuels correspondant à la moyenne des trois premières années d'utilisation et calculés pour un patient de 70 kg.
d Coût d'usage qui inclut celui de l'absentéisme associé aux injections intraveineuses estimé à 496 $ par personne annuellement.

L'INESSS reconnaît l'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différents anti-TNFα pour le traitement de la spondylite ankylosante et considère donc que l'analyse de minimisation des coûts est pertinente. Il a privilégié une approche fondée sur les posologies indiquées dans les monographies des produits. La comparaison des coûts a été réalisée sur un horizon temporel de trois ans et selon une perspective sociétale où les coûts des médicaments et ceux relatifs à l'absentéisme associé aux injections intraveineuses ont été pris en compte.

L'INESSS constate que le coût de traitement annuel moyen avec le certolizumab (16 939 $) est inférieur à celui de l'ensemble de ses comparateurs. En conséquence, le certolizumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la spondylite ankylosante.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, aucun autre élément n'a été relevé.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire de type épidémiologique. Il estime que le nombre de personnes assurées à la RAMQ admissibles à un traitement avec un anti-TNFα serait de [redacted]. L'inscription du certolizumab [redacted] la croissance annuelle du marché estimée à [redacted] %. Il est supposé que le certolizumab irait chercher [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des patients qui recevraient un anti-TNFα au cours des trois prochaines années. Ces personnes sont celles qui autrement auraient reçu de [redacted] dans des proportions de [redacted] %, [redacted] %, [redacted] % et [redacted] %, respectivement.

Impact budgétaire net de l'ajout d'une indication à Cimzia[MC] pour le traitement de la spondylite ankylosante à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			[redacted] $
		Pour trois ans, économies les plus élevées			[redacted] $
INESSS[b]	RAMQ	-27 155 $	-74 978 $	-129 375 $	-231 508 $
	Analyses de sensibilité[c]	Pour trois ans, économies les plus faibles			-196 215 $
		Pour trois ans, économies les plus élevées			-266 802 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
c Les parts de marché de Cimzia[MC] varient de plus ou de moins 25 %.

L'INESSS adhère à certaines hypothèses du fabricant, malgré que son estimation soit jugée optimiste. Toutefois, il a effectué son analyse avec les modifications suivantes :

- un nombre beaucoup moins élevé de personnes atteintes de spondylite ankylosante traitées par un anti-TNFα;
- une croissance moyenne du marché légèrement plus faible;
- une méthodologie basée sur les parts de marché et le nombre de patients, extraits de l'historique des données de facturation, extrapolés à partir des statistiques de la RAMQ du 1er janvier 2010 au 16 novembre 2014;
- une plus grande proportion de personnes assurées prenant le golimumab, qui est l'anti-TNFα le moins coûteux actuellement inscrit pour cette indication.

Ainsi, des économies d'environ 232 000 $ pourraient être anticipées au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout de cette nouvelle indication au certolizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Le certolizumab est plus efficace que le placebo pour réduire à court terme les signes, les symptômes et l'activité de la spondylite ankylosante active malgré la prise d'un AINS.
- Il améliore à court terme l'atteinte fonctionnelle et la mobilité spinale.
- Les bénéfices cliniques se maintiennent à long terme.
- Le certolizumab a un effet favorable sur la réduction de l'inflammation osseuse visible à l'IRM localisée au rachis et aux articulations sacro-iliaques.
- Le profil d'innocuité du certolizumab observé dans le traitement de la spondylite ankylosante ne diffère pas de celui connu jusqu'à maintenant pour ce médicament dans d'autres indications rhumatologiques.
- L'efficacité à court terme et l'innocuité du certolizumab sont globalement semblables à celles des autres anti-TNFα indiqués pour le traitement de la spondylite ankylosante.
- Le coût annuel moyen d'un traitement avec le certolizumab est inférieur à celui des autres anti-TNFα inscrits sur les listes pour le traitement de la spondylite ankylosante.
- Des économies d'environ 232 000 $ pourraient être anticipées au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant son inscription.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Cimzia[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la spondylite ankylosante. L'indication reconnue serait la suivante :

♦ pour le traitement des personnes souffrant de spondylite ankylosante modérée ou grave, dont le score au BASDAI est ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10, chez qui l'usage séquentiel de 2 anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose optimale pour une période de 3 mois chacun n'a pas permis un bon contrôle de la maladie, à moins de contre-indication :

- Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir les éléments suivants :
  - le score au BASDAI;
  - le degré d'atteinte fonctionnelle selon le BASFI (échelle de 0 à 10).

La demande initiale sera autorisée pour une période maximale de 5 mois.

- Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement soit :
  - une diminution de 2,2 points ou de 50 % sur l'échelle BASDAI à partir du score prétraitement,
    ou
  - une diminution de 1,5 point ou de 43 % sur l'échelle BASFI,
    ou
  - un retour au travail.

Les demandes de poursuite de traitement seront autorisées pour des périodes maximales de 12 mois.

Les autorisations pour le certolizumab sont données à raison de 400 mg aux semaines 0, 2 et 4, suivis de 200 mg toutes les 2 semaines ou de 400 mg toutes les 4 semaines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Braun J, Maksymowych W, Landewé R, et coll.** Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of spine and sacroiliac joints measured by magnetic resonance imaging in patients with axial spondyloarthritis. Annual Meeting of the American College of Rheumatology, Boston, USA, novembre 2014. Affiche 565
- **Landewé R, Braun J, Deodhar A, et coll.** Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis 2014;73:39-47.
- **Maksymowych WP, Lambert RG, Brown LS, et coll.** Defining the minimally important change for the SpondyloArthritis Research Consortium of Canada spine and sacroiliac joint magnetic resonance imaging indices for ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2012;39(8):1666-74.
- **van der Heijde D, Maksymowych W, Landewé R, et coll.** Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12-week magnetic resonance imaging results of RAPID-ax-SpA study. EULAR Congress 2013 Madrid, Spain. POSTER FRI0419.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).