

HUMIRA^{MC} – Colite ulcéreuse

JUIN 2014

Marque de commerce : Humira

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : AbbVie

Forme : Solution pour injection sous-cutanée

Teneur : 40 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) prévenant ainsi la réponse inflammatoire. Il est indiqué pour « traiter les adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à fortement évolutive qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante ou qui présentent une intolérance à un traitement classique, y compris un traitement par des corticostéroïdes, l'azathioprine et (ou) la 6-mercaptopurine (6-MP) ». L'adalimumab est actuellement inscrit sur les listes de médicaments dans la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la maladie de Crohn, selon certaines conditions. Actuellement, aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. Cependant, un autre médicament de la classe des anti-TNF α indiqué pour le traitement de cette maladie, le golimumab (Simponi^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation d'Humira^{MC} pour le traitement de cette condition par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées pour évaluer la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse, les études ULTRA 1 (Reinisch 2011), ULTRA 2 (Sandborn 2012), deux publications dérivées de ces études, Feagan (2014) et Colombel (2012), présentée sous forme d'affiche, sont retenues. De plus, les méta-analyses en réseau de Stidham (2014) et de Thorlund (2014) sont analysées.

L'étude ULTRA 1 est un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 8 semaines qui regroupe des adultes atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, c'est-à-dire qui présentent un score Mayo initial de 6 à 12 points (incluant un sous-score endoscopique de 2 points ou plus), pour qui l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou d'immunosuppresseurs n'a pas entraîné de réponse adéquate. Il est permis de poursuivre ces traitements, à doses stables, durant l'étude. L'essai préalable d'un anti-TNF α est exclu. Les participants sont répartis pour recevoir les traitements selon les régimes posologiques suivants :

- l'adalimumab à une dose de 160 mg à la semaine 0 et à une dose de 80 mg à la semaine 2 (160/80 mg);
- l'adalimumab à une dose de 80 mg à la semaine 0 et à une dose de 40 mg à la semaine 2 (80/40 mg);

<p>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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

- le placebo aux semaines 0 et 2.

Cependant, l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'adalimumab ne portera que sur le schéma thérapeutique approuvé par Santé Canada, soit celui qui prévoit l'utilisation des doses de 160 mg et de 80 mg pour l'induction du traitement. Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage de patients présentant une rémission clinique à la semaine 8. Elle est définie par un score Mayo total de deux points ou moins et aucun sous-score de plus d'un point. Après huit semaines, les principaux résultats sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude ULTRA 1 (Reinisch 2011)

Paramètres d'évaluation	Adalimumab 160/80 mg (n = 130)	Placebo (n = 130)
VALEURS INITIALES		
Score Mayo total ^a moyen	8,8	8,7
RÉSULTATS À 8 SEMAINES^b (proportion de patients)		
Rémission clinique ^c	18,5 % (p = 0,031)	9,2 %
Réponse clinique ^d	54,6 % (p = n.s.)	44,6 %
Guérison de la muqueuse ^e	46,9 % (p = n.s.)	41,5 %

a Considère 3 éléments cliniques (la fréquence des selles, la rectorragie et l'appréciation globale du médecin) et une observation endoscopique, chacun noté de 0 (normal) à 3 (grave) pour un score maximal de 12 points.

b Analyse statistique des données manquantes fondée sur la méthode d'imputation des non répondants (NRI) et portant sur la population en intention de traiter (ITT). Les résultats d'efficacité du traitement sont comparés à ceux du placebo.

c Un score Mayo total de 2 points ou moins et aucun sous-score supérieur à 1 point.

d Une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ainsi qu'un sous-score rectorragie de 0 ou 1, ou diminué d'au moins 1 point.

e Un sous-score Mayo endoscopique de 1 point ou moins.

n.s. Différence qui n'est pas statistiquement significative

La méthodologie employée lors de cet essai est de bonne qualité. Par contre, l'étude est de courte durée. En effet, même si elle a pour objectif de caractériser la réponse à un traitement d'induction, il est possible que celle-ci soit plus longue à se manifester chez certaines personnes. En pratique, une période d'essai de 10 à 12 semaines est observée avant de juger de l'absence de réponse à un traitement anti-TNF α . Par ailleurs, les paramètres d'évaluation sont pertinents et sont ceux généralement retenus pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments utilisés pour le traitement de la colite ulcéreuse. L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque groupe montre que leur répartition est adéquate. L'intensité de la maladie est sévère (score mayo de 10 ou plus) chez 35 % et 36 % des sujets recrutés dans les groupes adalimumab et placebo, respectivement.

Les résultats montrent que le traitement d'induction avec l'adalimumab est plus efficace que le placebo pour induire une rémission clinique. L'amélioration statistiquement significative des sous-scores Mayo rectorragie et appréciation globale du médecin avec l'adalimumab, comparativement au placebo, a contribué à l'atteinte du paramètre d'évaluation principal. Cependant, on n'observe pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant au sous-score Mayo fréquence des selles. Pour les autres objectifs secondaires, la réponse avec l'adalimumab ne s'est pas distinguée de celle du groupe placebo. À ce propos, on constate que le taux de réponse du groupe placebo est particulièrement élevé dans ULTRA 1.

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).

Les auteurs de l'étude ont tenté d'en trouver la cause, ont relevé des disparités régionales et ont évoqué la possibilité que les visites médicales fréquentes (cinq en huit semaines) ainsi que l'anticipation créée par l'essai d'un nouvel anti-TNF α aient pu influencer positivement la réponse des patients recevant le placebo. Toutefois, aucune hypothèse ne peut expliquer entièrement cette situation. L'INESSS est d'avis que ceci sème le doute sur la validité des résultats de cette étude.

L'étude ULTRA 2 est un essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 52 semaines qui porte sur une population semblable à celle de l'étude précédente. Cependant, les patients ayant fait l'essai d'un anti-TNF α peuvent être admis selon certaines conditions. Cet élément est considéré lors de la répartition aléatoire des participants à l'un des schémas posologiques suivants :

- l'adalimumab à une dose de 160 mg à la semaine 0, à une dose de 80 mg à la semaine 2, à une dose de 40 mg à la semaine 4 et toutes les 2 semaines par la suite (160/80/40 mg);
- le placebo à la semaine 0 et toutes les 2 semaines par la suite.

Deux paramètres d'évaluation principaux sont utilisés pour apprécier l'efficacité des traitements, soit le pourcentage de patients présentant une rémission clinique à la semaine 8 ainsi que le pourcentage de patients présentant une rémission clinique à la semaine 52. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau qui suit.

<p>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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Principaux résultats de l'étude ULTRA 2 (Sandborn 2012)

Paramètres d'évaluation	Adalimumab 160/80/40 mg (n = 248)	Placebo (n = 246)
VALEURS INITIALES		
Score Mayo total ^a moyen	8,1	8,5
RÉSULTATS À 8 SEMAINES^b (proportion de patients)		
Rémission clinique ^{c, d}	16,5 % (p < 0,05)	9,3 %
Réponse clinique ^e	50,4 % (p < 0,005)	34,6 %
Guérison de la muqueuse ^f	41,1 % (p < 0,05)	31,7 %
Réponse IBDQ ^g	58,1 % (p = 0,006)	45,5 %
RÉSULTATS À 52 SEMAINES^b (proportion de patients)		
Rémission clinique ^{c, d}	17,3 % (p < 0,005)	8,5 %
Réponse clinique ^e	30,2 % (p < 0,05)	18,3 %
Guérison de la muqueuse ^f	25,0 % (p < 0,05)	15,4 %
Réponse IBDQ ^g	26,2 % (p = 0,007)	16,3 %
Rémission clinique et arrêt des corticostéroïdes oraux ^h	13,3 % (p = 0,035) (n = 150)	5,7 % (n = 140)

a Considère 3 éléments cliniques (la fréquence des selles, la rectorragie et l'appréciation globale du médecin) et une observation endoscopique, chacun noté de 0 (normal) à 3 (grave) pour un score maximal de 12 points.

b Analyse statistique des données manquantes fondée sur la méthode d'imputation des non répondants (NRI) et portant sur la population en intention de traiter (ITT). Les résultats d'efficacité du traitement sont comparés à ceux du placebo.

c Un score Mayo total de 2 points ou moins et aucun sous-score supérieur à 1 point.

d Paramètre d'évaluation principal

e Une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ainsi qu'un sous-score rectorragie de 0 ou 1, ou diminué d'au moins 1 point.

f Un sous-score Mayo endoscopique de 1 point ou moins.

g Une augmentation du score IBDQ de 16 points ou plus. L'*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* comporte 32 questions réparties en 4 domaines : les symptômes, intestinaux ou systémiques, et le fonctionnement, social ou émotionnel. Le score varie de 32 à 224 points et augmente avec l'amélioration de la qualité de vie.

h Patients ayant cessé l'utilisation de corticostéroïdes oraux et dont le critère de rémission clinique est satisfait.

Les résultats montrent que, comparativement au placebo, le traitement avec l'adalimumab est plus efficace pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse. Cependant, les experts sont d'avis que l'ampleur de ces résultats est modeste. À la semaine 52, on observe qu'une plus grande proportion de patients du groupe adalimumab a pu cesser l'utilisation de corticostéroïdes oraux tout en étant en rémission clinique et qu'un plus grand pourcentage de patients présentent une augmentation cliniquement significative de leur qualité de vie, telle qu'évaluée par le questionnaire validé *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ). En effet, selon Vogelaar (2009), une différence absolue de 16 points au score IBDQ représente un effet clinique d'importance minimale.

L'inclusion de patients ayant fait l'essai d'un anti-TNF α est une source d'hétérogénéité pour la population à l'étude pouvant potentiellement nuire à l'interprétation des résultats de l'analyse principale. Une autre analyse présente les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation précités, stratifiés en fonction de l'essai préalable d'un anti-TNF α . Ainsi, lorsqu'on compare les

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).

sous-groupes de patients n'ayant jamais fait l'essai d'un anti-TNF α , l'utilisation de l'adalimumab semble associée à l'amélioration de presque tous les paramètres d'efficacité. Cependant, en comparant les sous-groupes de patients ayant déjà fait l'essai d'un anti-TNF α , seulement deux paramètres sont en faveur de l'adalimumab. Toutefois, l'étude ULTRA 2 n'ayant pas été conçue pour déceler des différences d'efficacité entre les sous-groupes de patients ayant fait l'essai, ou non, d'un anti-TNF α , les résultats de l'analyse de sous-groupes doivent être considérés avec prudence.

Par ailleurs, selon le protocole, les patients présentant une réponse insatisfaisante pouvaient quitter l'étude, prendre part à une phase de suivi à devis ouvert et, selon certaines conditions, avoir la possibilité d'augmenter la fréquence des injections d'adalimumab à 40 mg une fois par semaine. Ainsi, respectivement 116 (46,8%) et 135 (54,9 %) patients des groupes adalimumab et placebo se sont retirés de l'essai à double insu pour prendre part à la phase de suivi à devis ouvert. Considérant également les nombreux abandons, pour différents motifs, on constate que cette étude affiche un taux d'attrition très élevé, alors que seulement 82 (33,1 %) et 56 (22,8 %) patients des groupes adalimumab et placebo, respectivement, ont complété l'étude comme prévu. Cette situation limite l'appréciation des résultats de l'étude et à plus forte raison celle de l'analyse de sous-groupes.

En outre, parmi les participants s'étant retirés de l'étude pour prendre part à la phase de suivi à devis ouvert, 68 des 116 patients issus du groupe adalimumab et 84 des 135 patients issus du groupe placebo ont dû augmenter la fréquence des injections d'adalimumab, soit 40 mg par semaine, afin de maintenir leur réponse clinique. Cet élément semble indiquer que la dose de maintenance approuvée par Santé Canada, soit de 40 mg toutes les deux semaines, n'est pas suffisante pour un bon nombre de patients. D'ailleurs, les auteurs de l'étude ULTRA 1 suggéraient que certains sous-groupes de patients auraient pu bénéficier de doses d'induction plus élevées que celles recommandées, notamment les sujets qui présentent au départ un poids supérieur à 82 kg ou une concentration de la protéine C-réactive de 10 mg/l ou plus.

Finalement, l'INESSS relève des discordances entre les réponses obtenues à la suite des traitements d'induction d'ULTRA 1 et d'ULTRA 2. Cet élément ajoute de l'incertitude quant à l'ampleur de la réponse avec l'adalimumab.

Ces nombreux éléments d'incertitude font en sorte que l'INESSS juge nécessaire d'obtenir d'autres résultats provenant d'études cliniques de bonne qualité méthodologique afin de pouvoir apprécier adéquatement les bénéfices cliniques de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse.

Les publications de Feagan et de Colombel ont également été évaluées. La première présente une analyse, à 52 semaines, des données regroupées des études ULTRA 1 et ULTRA 2. Ses résultats indiquent que l'adalimumab, comparativement au placebo, permet de réduire de façon significative le nombre d'hospitalisations relatives à la colite ulcéreuse. Cependant, on n'observe aucune différence entre les groupes quant au nombre de colectomies. Ce résultat est peut-être attribuable au fait qu'il s'agit d'une population non hospitalisée, aux prises avec une maladie modérément à fortement active (score Mayo moyen initial d'environ 8,5), moins susceptible d'évoluer vers une colectomie à court terme. En outre, la durée moyenne de la maladie dans cette étude est d'environ six ans. Or, parmi les facteurs prédictifs de colectomie identifiés par Sandborn (2009) on mentionne que le risque de colectomies est plus important au

<p>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 <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

cours des trois premières années de la maladie. La durée moyenne de la maladie a donc pu contribuer à diminuer le risque de colectomies. Quant aux résultats de l'étude de prolongation à devis ouvert de Colombel, ils montrent que le traitement avec l'adalimumab a permis aux patients des études ULTRA 1 et ULTRA 2 de maintenir leur rémission clinique durant une période de 60 semaines. Cependant, en raison des limites méthodologiques associées à ce type d'étude, à savoir l'absence de traitement comparateur, des modifications des médicaments et de leurs doses ainsi que de nombreuses pertes au suivi, on ne peut conclure qu'à la persistance de l'effet à long terme de l'adalimumab sans toutefois pouvoir se prononcer sur la qualité de la réponse.

En l'absence d'étude de comparaison directe de bonne qualité qui oppose l'adalimumab à d'autres anti-TNF α , l'INESSS a évalué les résultats de deux méta-analyses en réseau (Thorlund 2014, Stidham 2014). L'analyse de Thorlund compare l'efficacité de l'adalimumab à celle de l'infliximab alors que l'analyse de Stidham compare l'adalimumab à l'infliximab et au golimumab. Cependant, les conclusions de ces méta-analyses ne peuvent pas être retenues en raison de la faiblesse de la preuve. En effet, les données d'efficacité de chaque traitement ne proviennent que d'un petit nombre d'études et celles-ci présentent beaucoup d'hétérogénéité, notamment quant au devis et à la population étudiée. L'INESSS estime que les données disponibles sont insuffisantes pour comparer l'efficacité de l'adalimumab à celles du golimumab et de l'infliximab.

En conclusion, les résultats de deux essais cliniques indiquent que l'adalimumab est plus efficace qu'un placebo pour induire et maintenir une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse, mais l'ampleur de ces résultats est modeste. Cependant, de nombreuses limites méthodologiques sèment le doute sur la validité des résultats de ces essais et font en sorte que l'INESSS juge nécessaire d'obtenir d'autres résultats provenant d'études cliniques de bonne qualité méthodologique afin de pouvoir apprécier adéquatement les bénéfices cliniques de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse. Pour ces motifs, il considère qu'il n'est actuellement pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour cette indication.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse à Humira^{MC}, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Colombel JF, Sandborn W, Wolf D et coll.** Long-Term Efficacy of Adalimumab for Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. Affiche présentée à l'ACG Annual Scientific Meeting, October 19–24, 2012, Las Vegas, Nevada
- **Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et coll.** Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110-118.e3.
- **Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et coll.** Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
- **Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, et coll.** 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1700-9.

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).

- **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et coll.** Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137(4):1250–60.
- **Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et coll.** Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
- **Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et coll.** Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Apr;39(7):660-71.
- **Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et coll.** Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014 Jan 31. pii: S1873-9946(14)00014-2. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.010.
- **Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ.** The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2009;2:101-9.

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).