CIMZIA[MC] – Polyarthrite rhumatoïde (PAR)

OCTOBRE 2013

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

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le certolizumab est un anticorps monoclonal de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Il est indiqué « en association avec le méthotrexate (MTX), […] pour le traitement des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PAR) active, modérée ou sévère afin d'en diminuer les signes et les symptômes, d'induire une réponse clinique majeure et d'atténuer la progression des lésions articulaires visibles à la radiographie. Il est aussi recommandé en monothérapie chez les personnes qui ne tolèrent pas le MTX ». D'autres anti-TNF sont inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la PAR. Il s'agit de l'adalimumab (Humira[MC]), de l'étanercept (Enbrel[MC]), du golimumab (Simponi[MC]), de l'infliximab (Remicade[MC]) et du tocilizumab (Actemra[MC]). Il s'agit de la cinquième évaluation de Cimzia[MC] par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour la même indication.

BREF HISTORIQUE

Février et juin 2010, février et octobre 2011 — Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, l'efficacité à court terme du certolizumab sur certains paramètres d'évaluation de la PAR a été reconnue supérieure à celle d'un placebo, à la lumière des études RAPID 1 (Keystone 2008), RAPID 2 (Smolen 2009) et FAST4WARD (Fleischmann 2009), qu'il soit utilisé en association ou non avec le MTX. Les sujets de ces essais avaient une PAR dont l'activité était modérée ou grave, et ce, malgré la prise de MTX dans le cas des études RAPID 1 et RAPID 2. Les bénéfices rapportés, à la posologie reconnue de 200 mg administrés toutes les deux semaines, sont les suivants :

- réduction des signes et des symptômes de la PAR selon le système de cotation développé par l'American College of Rheumatology (ACR);
- amélioration de l'état fonctionnel évalué à l'aide du *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI);
- observation après un an de traitement d'un effet favorable sur le ralentissement de la progression des lésions visibles à la radiologie avec un ralentissement détectable dès la 24^{e} semaine;
- maintien de la réponse clinique jusqu'à 52 semaines.

De plus, les résultats d'une revue systématique non publiée ont permis à l'INESSS de conclure que le certolizumab avait une efficacité et un profil d'innocuité semblables à ceux des autres anti-TNF, qu'ils soient utilisés en association avec le MTX ou non.

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).

En dépit de ces constats, l'INESSS n'avait pu reconnaître la valeur thérapeutique du certolizumab, car le maintien de son efficacité après au moins deux ans d'utilisation, à la posologie reconnue, n'était pas démontré à sa satisfaction. De fait, l'étude de prolongation en phase ouverte de l'essai RAPID 1 (Keystone 2012) rapportait les résultats obtenus après que les patients aient reçu le certolizumab à la posologie de 400 mg toutes les deux semaines pendant un an.

Dans les présents travaux, l'INESSS a examiné de nouvelles données sur la prolongation de l'étude RAPID 1 rapportées dans la publication de Keystone (2013). Il s'agit d'une étude d'innocuité qui porte sur une période d'observation de 256 semaines et qui fait aussi état des résultats d'efficacité du certolizumab, soit après les 52 premières semaines de traitement à double insu et après les 204 semaines de prolongation en phase ouverte.

Il importe de rappeler que l'étude RAPID 1 comportait trois groupes, soit les patients qui recevaient, toutes les deux semaines en plus du MTX, le certolizumab à la posologie de 200 mg ou de 400 mg et ceux qui recevaient le placebo. Les 982 sujets de cet essai étaient admissibles à la prolongation de l'étude, incluant ceux qui avaient cessé leur traitement à la semaine 16 en raison d'une absence de réponse. Au total, 846 personnes ont pris part à l'étude de prolongation (Keystone 2012) durant laquelle tous ont reçu le certolizumab à raison de 400 mg toutes les deux semaines. Un amendement au protocole de l'étude a permis, après au moins six mois de traitement, de diminuer la dose à 200 mg. En effet, au début de la phase de prolongation, les résultats finaux de la phase à double insu de l'étude RAPID 1 n'étaient pas encore connus, si bien que la dose optimale n'avait pas été déterminée. Lorsque les conclusions ont révélé que la dose de 400 mg, par rapport à celle de 200 mg, ne procurait aucun bénéfice additionnel significatif sur les plans statistique et clinique, la réduction de la dose s'est alors imposée pour tous les participants qui n'avaient pas abandonné l'étude à ce moment.

Aux fins de l'évaluation du maintien à long terme de l'effet du certolizumab, les résultats retenus sont ceux relatifs à la sous-population de 783 personnes traitées avec le certolizumab au début de l'étude RAPID 1. De ce nombre, 508 ont terminé les 52 semaines de la phase à double insu et ont pris part à la phase de prolongation à la dose de 400 mg. Enfin, 436 personnes ont vu leur dose de certolizumab réduite à 200 mg, et ce, pendant une période minimale de 3 ans. Voici les principaux constats retenus.

- Les caractéristiques de base de l'ensemble des personnes qui ont été traitées avec le certolizumab durant la phase à double insu, puis qui ont participé à la phase ouverte de l'étude pour enfin voir leur posologie réduite à 200 mg, sont demeurées les mêmes à chacune de ces trois étapes.
- Les pourcentages de personnes, parmi les 508 ayant reçu le traitement pendant les 52 semaines de l'étude RAPID 1, qui ont eu 20 %, 50 % et 70 % d'amélioration (ACR20, ACR50 et ACR70) à la semaine 52, sont respectivement de 74 %, 57 % et 40 %.
- Les pourcentages de personnes, parmi celles ayant reçu le traitement pendant 256 semaines (274/508), qui ont maintenu à ce moment une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70, sont respectivement de 88 %, 69 % et 43 %.
- Les pourcentages de personnes, ayant une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 observée à la semaine 256, sont respectivement de 59 %, 44 % et 29 %, lorsque qu'une analyse en intention de traiter (ITT, n = 783) est réalisée.

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).

- La réduction de l'activité de la maladie observée à la semaine 52, mesurée à l'aide du *Disease Activity Score* qui inclut la mesure de la sédimentation (score DAS28(ESR) -2,91 par rapport au score moyen de base de 6,92), s'est maintenue jusqu'à la semaine 256 (-3,08), selon l'analyse en ITT.
- Les pourcentages de personnes ayant obtenu une rémission (score DAS28(ESR) inférieur ou égal à 2,6) aux semaines 52 et 256 sont semblables, soit environ 20 % selon l'analyse en ITT.
- L'amélioration de l'état fonctionnel, mesurée par la variation du HAQ-DI, s'est maintenue de la semaine 52 à la semaine 256 : -0,64 et -0,66, par rapport à la valeur de base, selon l'analyse en ITT.
- Les pourcentages de personnes traitées avec une dose réduite de certolizumab, ayant répondu au traitement selon les trois critères ACR, se sont maintenus entre le moment du changement de la posologie et les 192 semaines qui ont suivi. Il en est de même en ce qui concerne la réduction de l'activité de la maladie mesurée avec le DAS28(ESR).
- Le taux de rétention des participants après 256 semaines est de 55 %, si l'on tient compte de toutes les causes d'arrêt du traitement, ou de 69 %, si l'on ne tient compte que des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ou d'inefficacité (selon l'analyse en ITT).

Il est connu que la conception des études de prolongation pour l'évaluation de l'efficacité à long terme des agents biologiques dans le traitement de la PAR est variable, ce qui ne facilite pas leur interprétation et la comparaison de leurs résultats, particulièrement en raison des abandons et de biais de sélection qui pourraient faire en sorte que les résultats d'efficacité à long terme soient surestimés. La publication de Buch (2011) fait état de différentes approches pour analyser les résultats de telles études en vue de réduire l'effet d'un biais de sélection. En ce qui concerne la prolongation de l'étude RAPID-1, Keystone a préconisé, entre autres, l'analyse des résultats à l'aide d'une méthode conservatrice fondée sur une analyse en ITT qui tient compte des 783 personnes qui ont pris le certolizumab dès la première semaine de la phase à double insu. En fonction de cette méthode recommandée par Buch, les pourcentages de personnes qui ont maintenu une réponse ACR20, ACR50 ou ACR70 pendant 256 semaines sont substantiels (59 %, 44 % et 29 % respectivement). La proportion de sujets en rémission observée pour la même période est également non négligeable. Par ailleurs, les résultats concernant la sous-population des 436 personnes qui ont pris la dose de 200 mg durant au moins 192 semaines confirment que la réduction de la dose n'a pas entraîné une baisse de l'efficacité du certolizumab. Enfin, les taux de rétention des participants après 256 semaines sont comparables à ceux observés avec d'autres anti-TNF prescrits pour traiter la PAR.

À la lumière de l'ensemble de ces résultats, l'INESSS estime que le maintien des bénéfices à long terme du certolizumab à la posologie reconnue, soit la réduction des symptômes et de l'activité de la PAR ainsi que l'amélioration de l'état fonctionnel, est démontré à sa satisfaction. Il est donc maintenant en mesure de reconnaître sa valeur thérapeutique pour cette indication.

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

Le coût annuel de traitement avec le certolizumab est de 18 307 $ pour la première année et de 16 413 $ pour les années subséquentes. Celui des autres anti-TNF inscrits sur les listes pour cette indication varie de 15 040 $ à 32 141 $ pour la première année de traitement et de 11 280 $ à 37 140 $ pour les années subséquentes.

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise, réalisée selon la perspective d'un régime public d'assurance médicaments et en considérant le coût de la médication seulement. Cette analyse est fondée sur l'hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différents anti-TNF employés pour le traitement de la PAR. Le coût de traitement annuel avec le certolizumab est comparé au coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur la *Liste de médicaments*. Ce dernier coût est calculé, d'une part, à partir de la base de données [redacted] et, d'autre part, selon les posologies recommandées dans la monographie de chaque produit.

Dans l'analyse du fabricant, peu importe que les coûts annuels de traitement soient estimés à l'aide des données réelles d'utilisation ou calculés en fonction des posologies recommandées dans les monographies, le coût de traitement du certolizumab est [redacted] au coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur la *Liste de médicaments* et prescrits pour le traitement de la PAR.

Analyse de minimisation des coûts comparant Cimzia[MC] aux autres anti-TNF utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

	Fabricant		INESSS[a]
Médicament	**Coût de traitement annuel**		**Coût de traitement annuel**
	Réel[b,c]	**Monographie[a,d,e]**	**Monographie[e,f]**
Certolizumab	[redacted] $	[redacted] $	17 360 $
Adalimumab	[redacted] $	[redacted] $ à [redacted] $	19 132 $
Étanercept	[redacted] $	[redacted] $	18 683 $
Golimumab	[redacted] $	[redacted] $	17 364 $
Infliximab	[redacted] $	[redacted] $ à [redacted] $	16 168 $[g]
Coût moyen pondéré[h]	[redacted] $	[redacted] $	18 344 $[i]

a Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le coût exclut celui des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste.
c Coût établi selon la base de données [redacted] pour le Québec pour l'année 2011
d Le prix provient de la *Liste de médicaments* de février 2013 ou a été soumis par le fabricant.
e Coûts établis selon les posologies recommandées
f Coûts établis selon le prix de la *Liste de médicaments* de juin 2013 ou selon le prix soumis par le fabricant, pour un patient de 65 kg et correspondant à la moyenne des deux premières années d'utilisation
g Il est supposé que 10 % et 40 % des utilisateurs prendront la dose de 5 mg/kg au cours de la première année et de la deuxième année de traitement, respectivement.
h Coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur la *Liste de médicaments*
i Coût établi selon les données de facturation de la RAMQ du 1er avril 2012 au 31 mars 2013

L'INESSS reconnaît l'équivalence d'efficacité et du profil d'innocuité entre les différents anti-TNF et considère donc que l'analyse de minimisation des coûts est pertinente. Ainsi, le coût du certolizumab est comparé au coût moyen pondéré des anti-TNF, soit les comparateurs jugés les plus pertinents. Il s'agit des médicaments suivants : l'adalimumab, l'étanercept, le golimumab et l'infliximab.

L'INESSS a privilégié l'approche fondée sur les posologies des monographies, puisque le coût de traitement réel avec le certolizumab, qui n'est pas encore inscrit sur les listes de médicaments, ne peut être estimé adéquatement. Aux fins du calcul du coût moyen pondéré annuel, l'INESSS a déterminé les parts de marché des anti-TNF à partir des données de facturation de la RAMQ couvrant la période du 1er avril 2012 au 31 mars 2013. L'INESSS conclut que le coût de traitement avec le certolizumab (17 360 $) est inférieur au coût moyen

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).

pondéré de ses comparateurs, évalué à 18 344 $. Par conséquent, ce produit satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que le certolizumab irait chercher des parts de marché à [redacted] utilisés pour le traitement de la PAR, et ce, [redacted]. Les parts de marché estimées pour le certolizumab seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois prochaines années.

Impact budgétaire net de l'ajout de Cimzia[MC] à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant[a]	RAMQ	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			[redacted] $
		Pour trois ans, économies les plus élevées			[redacted] $
INESSS[a]	RAMQ	-74 568 $	-138 673 $	-164 569 $	-377 810 $

a Le montant exclut le coût des services professionnels du pharmacien et inclut la marge bénéficiaire du grossiste.

L'INESSS est d'avis que le certolizumab prendrait de faibles parts de marché seulement aux anti-TNF, puisqu'il est le cinquième médicament de cette classe. Ainsi, des économies d'environ 378 000 $ seraient à prévoir pour les trois prochaines années.

Outre les considérations et les éléments d'information présentés précédemment, aucun autre n'a été retenu.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- L'efficacité à court terme du certolizumab, associé au MTX, est supérieure à celle du MTX en monothérapie pour réduire les signes et les symptômes de la PAR, améliorer l'état fonctionnel et ralentir la progression des lésions visibles à la radiographie, chez les personnes dont l'activité de la maladie est modérée ou grave malgré la prise de MTX.
- L'efficacité d'une monothérapie avec le certolizumab est prouvée chez une population qui n'est pas en mesure de prendre le MTX et dont l'activité de la PAR est modérée ou grave.
- Le maintien à long terme des bénéfices sur la symptomatologie et l'état fonctionnel est maintenant démontré lorsque le certolizumab est utilisé à la posologie recommandée de 200 mg toutes les deux semaines.
- L'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre le certolizumab et les autres anti-TNF est reconnue.
- Son coût de traitement annuel est inférieur au coût moyen pondéré des anti-TNF inscrits sur les listes de médicaments pour le traitement de la PAR.
- Des économies de l'ordre de 378 000 $ seraient à prévoir pour les trois prochaines années à la suite de son inscription.

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).

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cimzia[MC] à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour le traitement de la PAR, avec la même indication reconnue que les autres anti-TNF. Celle-ci serait la suivante :

- pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave;

  Lors de l'instauration du traitement ou chez la personne recevant déjà le médicament depuis moins de 5 mois :

  - la personne doit avoir, avant le début du traitement, 8 articulations ou plus avec synovite active, et l'un des 5 éléments suivants :
    - un facteur rhumatoïde positif;
    - des érosions au plan radiologique;
    - un score supérieur à 1 au questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ);
    - une élévation de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une augmentation de la vitesse de sédimentation,

    et
  - la maladie doit être toujours active malgré un traitement avec 2 agents de rémission de la maladie, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun. À moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuses, l'un des 2 agents doit être le méthotrexate à la dose de 20 mg ou plus par semaine.

  La demande initiale est 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 d'au moins 20 % du nombre d'articulations avec synovite active et l'un des 4 éléments suivants :
    - une diminution de 20 % ou plus de la valeur de la protéine C-réactive;
    - une diminution de 20 % ou plus de la vitesse de sédimentation;
    - une diminution de 0,20 du score au HAQ;
    - un retour au travail.

  Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

  Les autorisations pour le certolizumab sont données à raison de 400 mg pour les trois premières doses du traitement, soit aux semaines 0, 2 et 4, suivies de 200 mg à toutes les 2 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buch M, Aletaha D, Emery P, et coll.** Reporting of long-term extension studies: lack of consistency calls for consensus. Ann Rheum Dis 2011;70(6):886-90.

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).

- **Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et coll.** Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis 2009;68(6):805-11.
- **Keystone E, Combe B, Smolen J, et coll.** Sustained efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 2-year results from the RAPID 1 trial. Rheumatology (Oxford) 2012;51(9):1628-38.
- **Keystone E, Heijde Dv, Mason D Jr, et coll.** Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 2008;58(11):3319-29.
- **Keystone E, Landewé R, van Vollenhoven R, et coll**. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. Ann Rheum Dis [Page publiée en ligne le 5 août 2013] DOI : 10.1136/annrheumdis-2013-203695.
- **Smolen JS, Landewé RB, Mease P, et coll.** Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: The RAPID 2 study. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):797-804.
- **UCB, Inc**. A study of the safety and effectiveness of lyophilized certolizumab pegol in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis [2005-2013]. Dans : ClinicalTrials.gov [site Web]. Bethesda, MD : National Library of Medicine (NLM); 2013. Disponible à : clinicaltrial.gov/ct2/show/results/NCT00175877?term=nct00152386&rank=2. Identifier: NCT00175877.

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).