

HUMIRA^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2016

Marque de commerce : Humira

Dénomination commune : Adalimumab

Fabricant : AbbVie

Forme : Solution injectable sous-cutanée

Teneur : 50 mg/ml (0,8 ml)

Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Humira^{MC} sur les listes des médicaments, car celui-ci ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la colite ulcéreuse.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie compétitivement au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), prévenant ainsi la réponse inflammatoire. Il est, entre autres, 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 présentement inscrit sur les listes à la section des médicaments d'exception, notamment pour le traitement de la maladie de Crohn. Actuellement, aucun agent biologique n'est inscrit sur les listes pour le traitement de la colite ulcéreuse. Le vedolizumab (Entyvio^{MC}) a fait l'objet d'une recommandation par l'INESSS en octobre 2015, toutefois le ministre a reporté sa décision en raison d'un processus de négociation d'une entente d'inscription. Il s'agit de la troisième évaluation d'Humira^{MC} pour le traitement de cette condition par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

- Jun 2014 [Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)
- Octobre 2014 [Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus – Valeur thérapeutique](#)

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).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique de l'adalimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, n'a pas été reconnue. Cette recommandation était principalement basée sur les études ULTRA 1 et ULTRA 2 (Reinisch 2011, Sandborn 2012), deux essais multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés avec un placebo d'une durée de 8 semaines et 52 semaines, respectivement. Les résultats de ces essais indiquent que l'adalimumab est plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission clinique, mais l'ampleur de ces résultats a été jugée modeste. En effet, une différence de moins de 10 % quant à la proportion de patients ayant une rémission clinique à 8 semaines a été observée entre les deux groupes. De plus, l'INESSS était préoccupé par une discordance entre les résultats des études ULTRA 1 et ULTRA 2 en ce qui concerne les paramètres d'évaluation secondaires pour l'induction, notamment la réponse clinique et la guérison de la muqueuse. Les résultats observés à 8 semaines dans l'étude ULTRA 2 sont en faveur de l'adalimumab pour ces deux paramètres tandis que ceux de l'étude ULTRA 1 n'accordent pas de bénéfices à ce traitement comparativement au placebo. En outre, les résultats issus d'ULTRA 2 à la semaine 52 indiquent que l'adalimumab est plus efficace qu'un placebo pour maintenir la rémission clinique, la réponse clinique et la guérison de la muqueuse. Par ailleurs, deux études non publiées, dont les résultats ont été présentés sous forme d'affiches (Colombel 2014, Ma 2013), ont été analysées. Celle de Colombel, qui présente les résultats de l'essai ULTRA 3, montre le maintien de l'effet de l'adalimumab sur la rémission clinique jusqu'à 208 semaines tandis que celle de Ma présente les résultats d'une étude de cohorte rétrospective, lesquels tendent à montrer qu'une perte de réponse secondaire survient chez une proportion similaire de patients traités avec l'adalimumab et l'infliximab après plus de 55 semaines de traitement.

En résumé, la valeur thérapeutique de l'adalimumab n'a pas été reconnue pour le traitement de la colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, puisque l'INESSS demeure préoccupé par son effet modeste pour induire une rémission clinique et par la présence de résultats discordants entre les essais cliniques ULTRA 1 et ULTRA 2.

Parmi les données cliniques soumises pour la présente évaluation, l'étude de Sandborn (2016) est retenue. Il s'agit d'un essai rétrospectif effectué aux États-Unis qui a pour but de comparer l'efficacité de l'adalimumab par rapport à celle de l'infliximab, dans un contexte de vie réel, chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur du TNF α . Des gastroentérologues ont été sollicités de façon aléatoire pour identifier les dossiers médicaux de patients adultes ayant récemment commencé un traitement avec l'adalimumab ou l'infliximab. Les dossiers médicaux de ceux-ci devaient contenir les données en lien avec la colite ulcéreuse pendant au moins 6 mois après le début du traitement avec l'inhibiteur du TNF α . La révision des dossiers a mené à la sélection de 380 patients recevant l'adalimumab et de 424 patients recevant l'infliximab. Les paramètres d'évaluation incluent notamment la rémission clinique, définie par un score Mayo partiel inférieur à 3 points et aucune des composantes du score supérieur à 1 point, ainsi que le changement du score Mayo partiel par rapport à la valeur initiale. Les saignements rectaux et le nombre de selles sont des paramètres qui ont également été considérés.

Les résultats laissent croire qu'après 6 mois de traitement, l'adalimumab et l'infliximab ont une efficacité similaire quant à la rémission clinique selon le score Mayo partiel. De plus, l'effet de ces deux traitements serait semblable sur les saignements rectaux et le nombre de selles. Toutefois, la méthodologie de cette étude comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une étude

| |
|---|
| 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). |
|---|

rétrospective réalisée en devis ouvert. De plus, l'effet sur le score Mayo total n'est pas connu puisque l'efficacité des traitements n'a pas été évaluée par endoscopie alors que la guérison de la muqueuse est un paramètre jugé important en pratique clinique. Par ailleurs, puisque l'effet des médicaments est évalué après 6 mois, aucune information concernant l'efficacité de l'adalimumab à induire une rémission et une réponse clinique n'est documentée. Par conséquent, cette étude ne permet pas de répondre aux préoccupations de l'INESSS concernant les bénéfices de l'adalimumab à induire une réponse clinique, une rémission clinique et une guérison de la muqueuse lors de l'induction.

Besoin de santé

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire chronique qui évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, de permettre une guérison de la muqueuse, d'induire et de maintenir une réponse et une rémission clinique. Les patients atteints de colite ulcéreuse active, d'intensité modérée à grave, peuvent être traités à l'aide de préparations d'acide 5-aminosalicylique, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes oraux. Cependant, chez les patients pour qui la thérapie standard ne permet pas d'obtenir une réponse satisfaisante, aucun autre médicament ne figure sur les listes pour cette maladie. L'utilisation de l'adalimumab chez cette population pourrait constituer une option médicamenteuse pouvant améliorer leur prise en charge. Toutefois, les données actuelles ne montrent qu'un effet modeste pour induire une rémission clinique et les résultats sont discordants en ce qui concerne notamment la réponse clinique et la guérison de la muqueuse lors du traitement d'induction. L'INESSS est sensible à l'important besoin de santé non comblé chez ces patients, mais les données disponibles sont considérées insuffisantes pour croire que l'adalimumab pourrait combler ce besoin.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), qui se sont prévalus de leur droit de vote, sont unanimement d'avis que l'adalimumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la colite ulcéreuse.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude de Sandborn 2016, de faible qualité méthodologique, laissent croire qu'après 6 mois de traitement, l'adalimumab et l'infliximab ont une efficacité similaire quant à la rémission clinique selon le score Mayo partiel.
- Les nouvelles données cliniques ne permettent pas de répondre aux préoccupations concernant l'effet modeste de l'adalimumab pour induire une rémission clinique, ainsi que l'incertitude au regard de l'effet du traitement sur la réponse clinique et la guérison de la muqueuse lors du traitement d'induction.
- Le besoin de santé est considéré comme important, mais les données actuellement disponibles ne permettent pas de croire que l'adalimumab pourrait combler ce besoin.

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

- **Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et coll.** Adalimumab maintains remission for up to 4 Years in Patients with Ulcerative Colitis. Affiche présentée à la Digestive Disease Week, Chicago, May 3-6, 2014.
- **Ma C, Huang V, Fedorak D, et coll.** Outpatients with ulcerative colitis treated with adalimumab and infliximab have similar rates of loss of response. Affiche présentée à la Division of gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, Canada, 2013.
- **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.
- **Sandborn W, Sakuraba A, Wang A, et coll.** Comparison of real-world outcomes of adalimumab and infliximab for patients with ulcerative colitis in the United States. Curr Med Res Opin [En ligne. Page publiée le 30 mars 2016] DOI : 10.1185/03007995.2016.1168290.
- **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.

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).