

SIMPONI^{MC} – Colite ulcéreuse

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Simponi

Dénomination commune : Golimumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue, stylo)

Teneurs : 50 mg/0,5 ml et 100 mg/1 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 Simponi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la colite ulcéreuse modérée à grave.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le golimumab est un anticorps monoclonal IgG1k humain de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α). Il est indiqué « chez les patients adultes atteints de colite ulcéreuse modérément à sévèrement active qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante aux traitements standard, comprenant les corticostéroïdes, les aminosalicylates, l'azathioprine (AZA) ou la 6-mercaptopurine (6-MP), ou qui présentent des contre-indications médicales à ces traitements ». Le golimumab est inscrit sur les listes pour traiter différentes maladies inflammatoires, selon certaines conditions. Actuellement, deux agents biologiques sont inscrits sur les listes dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de la colite ulcéreuse, soit l'infliximab (Inflixtra^{MC}) et le vedolizumab (Entyvio^{MC}). Il s'agit de la deuxième évaluation de Simponi^{MC} pour le traitement de cette condition par l'INESSS. Le fabricant demande que son produit soit remboursé pour le traitement de la colite ulcéreuse modérément active.

BREF HISTORIQUE

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Évaluation antérieure

La valeur thérapeutique du golimumab pour le traitement de la colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave n'a pas été reconnue. Son évaluation était principalement basée sur les études PURSUIT-Induction (Sandborn 2014a) et PURSUIT-Maintenance (Sandborn 2014b).

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

L'étude PURSUIT-Induction rapporte notamment les résultats d'un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, effectué chez des patients atteints de colite ulcéreuse active d'intensité modérée à grave n'ayant pas répondu aux corticostéroïdes oraux ou aux immunosuppresseurs et n'ayant jamais utilisés d'anti-TNF α . Les résultats de cette étude montrent que, comparativement au placebo, les traitements d'induction avec le golimumab sont plus efficaces pour induire une réponse clinique, une rémission clinique, une guérison de la muqueuse et pour améliorer la qualité de vie.

Tous les patients ayant terminé l'étude PURSUIT-Induction pouvaient participer à l'étude de prolongation de 54 semaines PURSUIT-Maintenance. L'analyse principale de cette dernière portait sur le sous-groupe de patients ayant obtenu une réponse clinique avec le golimumab lors de l'étude d'induction. Les patients de ce sous-groupe ont été répartis pour recevoir toutes les quatre semaines les doses d'entretien de 50 mg ou de 100 mg de golimumab ou un placebo. Toutefois, cette étude présente plusieurs limites méthodologiques qui rendent difficile l'interprétation des résultats concernant le maintien. En effet, le taux d'attrition était élevé et les patients inclus n'ont pas tous reçu le même traitement d'induction, ce qui a pu avoir des répercussions sur l'ampleur de la réponse mesurée lors de l'étude de maintien. En outre, les sujets recrutés présentent une maladie d'intensité modérée dans une proportion de 93 % à 94 %, selon les groupes, ce qui laisse de l'incertitude quant à la réponse au traitement chez une population plus gravement atteinte. L'INESSS n'était donc pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique.

Analyse des nouvelles données

Parmi les publications analysées pour la présente évaluation, celle d'Hibi (2017) a été retenue. De plus, la méta-analyse de Thorlund (2015) a été considérée.

Étude d'Hibi

Il s'agit d'un essai de phase III et multicentrique ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du golimumab pour le traitement de maintien de la colite ulcéreuse chez une population japonaise. Les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, être atteints d'une colite ulcéreuse active modérée à grave et n'avoir jamais reçu d'anti-TNF α . Durant la phase d'induction, 144 patients ont reçu, en mode ouvert pendant 6 semaines et par voie sous-cutanée, 200 mg de golimumab à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2. Les patients ayant atteint une réponse clinique à la semaine 6 ont ensuite été inclus dans la phase de maintien. Ils ont été répartis de façon aléatoire et à double insu pour recevoir du golimumab 100 mg toutes les 4 semaines ou un placebo jusqu'à la semaine 52. L'objectif d'évaluation principal est la réponse clinique durable définie par une réponse clinique à l'inclusion dans la phase de maintien ainsi qu'aux semaines 30 et 54. La réponse clinique est définie par une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo total d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ainsi qu'un score de rectorragie de 0 ou 1 point ou une diminution de celui-ci d'au moins 1 point. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

| |
|---|
| 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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1). |
|---|

Principaux résultats d'efficacité de l'étude d'Hibi (2017)

| Paramètre d'évaluation (proportion de patients) | Golimumab 100 mg n = 32 | Placebo n = 31 | Différence (IC95 %) |
|--|----------------------------|-------------------|-------------------------|
| Réponse clinique durable ^{a,b} | 56,3 % | 19,4 % | 36,9 % (14,8 à 59,0) |
| Rémission clinique aux semaines 30 et 54 ^c | 50 % | 6,5 % | 43,6 % (24,2 à 62,9) |
| Guérison de la muqueuse aux semaines 30 et 54 ^d | 59,4 % | 16,1 % | 43,3 % (21,9 à 64,6) |

a La réponse clinique durable est définie par une réponse clinique à l'inclusion dans la phase de maintien ainsi qu'aux semaines 30 et 54.

b La réponse clinique est définie par une diminution, par rapport aux valeurs initiales, du score Mayo d'au moins 3 points et d'au moins 30 %, ainsi qu'un sous-score de rectorragie de 0 ou 1 point ou une diminution d'au moins 1 point de celui-ci.

c La rémission clinique est définie par un score Mayo de 2 points ou moins et aucun sous-score supérieur à 1 point.

d La guérison est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1 point.

Les résultats montrent que le golimumab est plus efficace que le placebo pour obtenir une réponse clinique durable. De plus, les résultats sont en faveur du golimumab pour la rémission clinique et la guérison de la muqueuse. Toutefois, cette étude comporte plusieurs limites qui engendrent une incertitude importante sur les résultats. En effet, le taux d'abandons est élevé dans la phase de maintien, particulièrement dans le groupe placebo où 12 des 31 patients inclus ont abandonné l'étude, comparativement à 5 des 32 patients du groupe golimumab. De plus, 97 % des patients ayant participé à la phase de maintien ont une colite ulcéreuse modérée. L'effet du traitement sur une population plus gravement atteinte est inconnu, alors qu'il s'agit de celle qui serait principalement traitée en pratique clinique. En outre, les données concernant l'arrêt des corticostéroïdes n'ont pu être considérées, en raison du nombre trop faible de patients. Or, l'arrêt des corticostéroïdes est un objectif de traitement important en pratique clinique puisqu'ils peuvent entraîner des effets indésirables et des complications notables, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou sur une longue période. Par conséquent, cette étude ne permet pas de répondre aux préoccupations de l'INESSS concernant le maintien de l'effet du traitement avec le golimumab, que ce soit chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérément active ou chez ceux présentant une maladie plus sévère.

Méta-analyse en réseau de Thorlund

Elle a pour but de comparer, à partir de cinq différentes études, l'efficacité du golimumab à celle de l'infliximab et de l'adalimumab chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave, qui n'ont jamais reçu d'anti-TNF α . Toutefois, cette méta-analyse comporte plusieurs limites. En effet, les données d'efficacité de chaque traitement ne proviennent que d'un petit nombre d'études et les paramètres d'évaluation ne sont pas évalués au même moment. De plus, il existe une hétérogénéité importante quant au devis des études incluses et aux populations étudiées. L'INESSS estime que cette méta-analyse en réseau présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

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 ainsi que d'induire et de maintenir une rémission clinique. Les patients

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

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. Actuellement, les patients qui ne répondent pas au traitement standard peuvent recevoir de l'infliximab ou du vedolizumab. Chez ceux qui ont eu un échec ou une intolérance à ces traitements, l'utilisation du golimumab pourrait constituer une option médicamenteuse susceptible d'améliorer leur prise en charge. Or, le maintien de l'effet du traitement avec le golimumab est incertain chez les patients ayant obtenu une réponse clinique lors de l'induction. Par conséquent, les données actuelles ne permettent pas de conclure que le golimumab pourrait combler le besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le golimumab ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la colite ulcéreuse d'intensité modérée à grave.

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 soumise montrent que le golimumab est plus efficace que le placebo pour maintenir une réponse clinique ainsi qu'une rémission clinique et une guérison de la muqueuse. Toutefois, elle présente plusieurs limites qui rendent les résultats incertains.
- Les données concernant l'arrêt des corticostéroïdes concernent un trop faible nombre de patients pour être considérées, alors qu'il s'agit d'un objectif de traitement important en pratique clinique.
- Cette étude ne permet pas de répondre aux préoccupations concernant le maintien de l'effet du traitement avec le golimumab.
- Les données actuelles ne permettent pas de conclure que le golimumab comblerait le besoin de santé chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à grave.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hibi T, Imai Y, Senoo A, et coll.** Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate-to-severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study (PURSUIT-J study). *J Gastroenterol* [En ligne. Page publiée le 21 mars 2017] DOI :10.1007/s00535-017-1326-1.
- **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et coll.** subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014a;146(1):85-95.
- **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et coll.** subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014b;146(1):96-109.
- **Thorlund K, Druyts E, Toor K, et coll.** Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(5):693-700.

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