



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

SÉCUKINUMAB

(Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada inc.)

Indication : le psoriasis en plaques modéré ou grave

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'ajouter le sécukinumab à la liste des médicaments assurés dans le traitement du psoriasis modéré ou grave chez l'adulte admissible à un traitement systémique ou à la photothérapie sous réserve du critère clinique et de la condition ci-dessous :

Critère clinique

- Arrêt du traitement en l'absence de réponse Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 au terme de 12 semaines de traitement.

Condition

- Le cout du sécukinumab pour les régimes d'assurance médicaments ne saurait dépasser le cout du biomédicament le moins cher couvert dans le traitement du psoriasis modéré ou grave.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (ERASURE [N = 738], FEATURE [N = 177], JUNCTURE [N = 182] et FIXTURE [N = 1 306]), dont les participants sont des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave mal maîtrisé par des traitements en application topique, la photothérapie ou un traitement systémique, démontrent que le sécukinumab à la dose de 300 mg est supérieur au placebo quant à la proportion de patients manifestant une réponse PASI 75.
2. Un ECR (FIXTURE) démontre que le sécukinumab à la dose de 300 mg est supérieur à l'étanercept à raison de 50 mg deux fois par semaine quant à la proportion de patients présentant une réponse PASI 75.
3. Dans ses analyses des données de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en arrive à un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) allant de 82 534 \$ à 122 365 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour le sécukinumab comparativement au traitement usuel. D'après les prix courants des comparateurs, le sécukinumab à la dose de 300 mg est plus cher la première année que l'adalimumab et l'ustékinumab (respectivement 20 730 \$ et 22 966 \$), mais moins cher que l'étanercept, l'infliximab (Remicade) et l'infliximab produit biologique

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunions du CCEM — les 20 mai, 19 août et 20 octobre 2015

Avis de recommandation finale — le 28 octobre 2015

© ACMTS, 2015

page 1 sur 7
SR0407

ultérieur (fourchette de prix de 25 297 \$ à 39 502 \$). Par la suite, le sécukinumab est moins cher que les autres biomédicaments (fourchette de prix de 19 249 \$ à 32 096 \$).

4. Le résultat d'intérêt dans les essais cliniques sur le sécukinumab dont il est question dans la demande d'examen présentée au PCEM est la réponse PASI 75 au terme de 12 semaines de traitement.

À souligner :

Le Comité fait remarquer que de nouvelles preuves issues d'un ECR (CLEAR; N = 676) comparant le sécukinumab à l'ustékinumab dans le traitement du psoriasis ont paru une fois terminés les examens clinique et pharmacoéconomique du sécukinumab par le PCEM. Cette étude n'a pas été présentée au PCEM.

Contexte :

Le sécukinumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible au traitement systémique ou à la photothérapie. La monographie recommande une dose hebdomadaire de 300 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis une dose mensuelle de 300 mg commençant la semaine 4. Le sécukinumab est offert sous la forme d'une solution stérile à 150 mg/ml prévue pour une injection sous-cutanée contenue dans une seringue ou un stylo prérempli. La dose de 300 mg est administrée en 2 injections sous-cutanées de 150 mg

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : l'examen méthodique d'ECR sur le sécukinumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de psoriasis en plaques.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Dans le psoriasis, la peau saigne, se fissure et forme des couches durcies par endroits; elle se caractérise par les lésions squameuses et la formation de plaques. À cela s'ajoutent des démangeaisons irrépressibles dans nombre de cas, et certains seront aux prises également avec de la douleur articulaire liée au psoriasis.
- La stigmatisation, la dépression, les idées suicidaires, la honte et les sentiments d'impuissance et de frustration comptent au nombre des répercussions psychosociales de la maladie. La dépression et la baisse d'estime de soi qu'entraîne le psoriasis minent les relations personnelles. Lorsque le psoriasis siège à des zones délicates, l'image de soi et la sexualité en souffrent.
- Les personnes atteintes de psoriasis indiquent que la maladie peut limiter la mobilité, la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne et la participation à des activités sportives ou de loisir; elle peut conduire à l'évitement de situations où la maladie susciterait des réactions ou des commentaires désagréables. L'absentéisme et la baisse du rendement au travail sont courants et peuvent entraîner la perte de l'emploi. Certains patients auront de la difficulté à se concentrer en raison de troubles du sommeil. La nécessité de constamment nettoyer la peau en raison du saignement et de la desquamation est une tâche qui devient vite fastidieuse.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur 4 ECR de phase 3 multicentriques, à double insu, en groupes parallèles et comparatifs avec placebo : ERASURE (N = 738), FEATURE (N = 177), JUNCTURE (N = 182) et FIXTURE (N = 1 306). Les participants sont des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré ou grave mal maîtrisé par des traitements en application topique, la photothérapie ou un traitement systémique. Les essais cliniques ont exclu les personnes atteintes d'autres formes de psoriasis.

Les essais cliniques sont structurés en 4 périodes : la sélection (1 à 4 semaines), l'induction (12 semaines), le traitement d'entretien (40 semaines) et le suivi (8 semaines). L'insu est en vigueur jusqu'à la fin de la période de suivi. Au début de la période d'induction, les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du sécukinumab à la dose de 150 mg, du sécukinumab à la dose de 300 mg et du placebo, administrés aux semaines 0, 1, 2, 3, 4 et 8. L'étude FIXTURE comprend un groupe témoin soumis à un traitement de référence, à savoir l'étanercept en injection sous-cutanée à la dose de 50 mg 2 fois par semaine. Au début de la période de traitement d'entretien, les patients traités par le sécukinumab à la dose de 150 mg ou de 300 mg durant la période d'induction poursuivent le traitement tel quel jusqu'à la semaine 48. Les personnes du groupe du placebo qui ne répondent pas au traitement (celles qui ne présentent pas une réponse PASI 75) sont à nouveau randomisées, cette fois-ci dans les groupes du sécukinumab à la dose de 150 mg et du sécukinumab à la dose de 300 mg. Pour ce qui est des patients traités par l'étanercept dans l'étude FIXTURE, la dose diminue à 50 mg une fois par jour au début de la période de traitement d'entretien.

Conformément à la posologie recommandée du sécukinumab, le CCEM dans ses délibérations s'en tient aux résultats portant sur le médicament à la dose de 300 mg.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- L'indice PASI — Indicateur de la gravité de la maladie fondé sur des caractéristiques qualitatives des lésions (érythème, épaisseur et desquamation) et de l'étendue de la maladie (surface cutanée atteinte). La réponse PASI 50, 75 ou 90 désigne une amélioration respective de $\geq 50\%$, de $\geq 75\%$ ou de $\geq 90\%$ du score PASI par rapport à la valeur initiale. La réponse PASI 100 illustre la rémission ou la disparition complète du psoriasis.
- La version modifiée en 2011 de l'évaluation globale par le chercheur (IGA pour Investigator Global Assessment) — Impression du chercheur quant à la gravité du psoriasis. La réponse IGA de 0 indique une peau saine (absence de signes de psoriasis quoique l'on puisse noter une hyperpigmentation postinflammatoire) et la réponse IGA de 1 désigne une peau presque intacte (pas d'épaississement, coloration normale).
- L'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI pour Dermatology Life Quality Index) — Questionnaire d'évaluation de la qualité de vie précisément adapté à la dermatologie portant sur 6 aspects pouvant influencer sur la qualité de vie : symptômes et sensations, activités courantes, loisir, rendement au travail ou à l'école, relations personnelles et traitement.
- Le questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé EQ-5D (EuroQol 5-Dimensions Health-Related Quality of Life Questionnaire) — Instrument de mesure générique de la qualité de vie liée à la santé fondé sur les préférences. Selon un mode descriptif, il porte sur

5 dimensions de la santé : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur ou la gêne et l'anxiété ou la dépression.

Dans les 4 essais cliniques, les principaux résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité sont la réponse PASI 75 et la réponse IGA 0 ou 1 la semaine 12.

Efficacité

- La proportion de patients présentant une réponse PASI 75 la semaine 12 est statistiquement plus grande avec le sécukinumab (écart de 75,9 % à 86,7 %) qu'avec le placebo (écart de 0 % à 4,9 %) ($P < 0,0001$ dans toutes les comparaisons) :
 - FEATURE : différence de risque de 75,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 61,5 % à 86,1 %).
 - JUNCTURE : différence de risque de 83,4 % (IC à 95 % de 70,7 % à 91,7 %).
 - ERASURE : rapport de cotes de 82,7 (IC à 95 % de 38,7 à 176,7).
 - FIXTURE : rapport de cotes de 66,0 (IC à 95 % de 36,1 à 120,6).
- Sous l'angle de la réponse PASI 75 la semaine 12, le sécukinumab se révèle non inférieur et supérieur à l'étanercept. Les différences de risque dans l'analyse de non-infériorité sont respectivement de [] (limite inférieure de l'IC [] de []) et de [] (limite inférieure de l'IC [] de []) dans la population prévue au protocole et dans l'ensemble des analyses.
- La proportion de patients ayant subi des traitements par le passé qui présentent une réponse PASI 75 est plus grande avec le sécukinumab qu'avec le placebo; cependant, cette comparaison ne fait l'objet d'aucune analyse statistique. Les proportions de personnes manifestant une réponse PASI 75 vont comme suit :
 - Échec d'un traitement systémique par le passé : [] à [] avec le sécukinumab et [] à [] avec le placebo.
 - Échec d'un biomédicament par le passé : [] à [] avec le sécukinumab et [] à [] avec le placebo.
- La proportion de patients dont la réponse IGA est de 0 ou 1 la semaine 12 est statistiquement plus grande avec le sécukinumab (fourchette de 62,5 % à 73,3 %) qu'avec le placebo (fourchette de 0 % à 2,8 %) dans les 4 études ($P < 0,0001$ dans toutes les comparaisons) :
 - FEATURE : différence de risque de [] (IC à 95 % de [] à []).
 - JUNCTURE : différence de risque de [] (IC à 95 % de [] à []).
 - ERASURE : rapport de cotes de [] (IC à 95 % de [] à []).
 - FIXTURE : rapport de cotes de [] (IC à 95 % de [] à []).
- La proportion de patients dont la réponse IGA est de 0 ou 1 la semaine 12 est statistiquement plus grande avec le sécukinumab (62,5 %) qu'avec l'étanercept (27,8 %) dans l'essai clinique FIXTURE (rapport de cotes de []; IC à 95 % de [] à []).
- La différence médiane de score total DLQI entre le sécukinumab et le placebo va comme suit :
 - ERASURE : [] (IC à 95 % de [] à []).
 - FEATURE : [] (IC à 95 % de [] à []).
 - JUNCTURE : [] (IC à 95 % de [] à []).
 - FIXTURE : [] (IC à 95 % de [] à []).

- La semaine 12, la variation médiane de la note selon l'échelle visuelle analogue EQ-5D va de [] à [] avec le sécukinumab et de [] à [] avec le placebo, et elle est de [] avec l'étanercept.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - 12 semaines : 1,2 % à 5,1 % avec le sécukinumab, 1,6 % à 1,8 % avec le placebo et 0,9 % avec l'étanercept.
 - Période de traitement en entier : [] à [] avec le sécukinumab, [] à [] avec le placebo et [] avec l'étanercept.
- Les incidents indésirables les plus fréquents associés au sécukinumab sont la rhinopharyngite, la céphalée, la diarrhée, le prurit et l'hypertension. Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable ou plus vont comme suit :
 - 12 semaines : 51 % à 70 % avec le sécukinumab, 47 % à 54 % avec le placebo et 58 % avec l'étanercept.
 - Période de traitement en entier : [] à [] avec le sécukinumab, [] à [] avec le placebo et [] avec l'étanercept.
- Les proportions de patients qui cessent le traitement prématurément pour cause d'effets indésirables vont comme suit :
 - 12 semaines : [] à [] avec le sécukinumab, [] à [] avec le placebo et [] avec l'étanercept.
 - Période de traitement en entier : [] à [] avec le sécukinumab, [] à [] avec le placebo et [] avec l'étanercept.

Coût et rentabilité

Durant la période d'embargo, le fabricant a réduit le prix du médicament à [] \$ pour deux seringues ou stylos préremplis de 150 mg/1,0 ml, soit une diminution de [] du prix indiqué à l'origine (1 645 \$).

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le sécukinumab à la dose de 300 mg à d'autres biomédicaments (adalimumab à la dose de 40 mg, étanercept à la dose de 50 mg, ustékinumab aux doses de 45 mg et de 90 mg et infliximab à raison de 5 mg/kg), au sécukinumab à la dose de 150 mg et au traitement standard (traitement systémique par la voie orale, photothérapie et traitement en application topique) dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave (PASI \geq 12, IGA mod 2011 \geq 3 et surface corporelle atteinte \geq 10 %) chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement systémique. L'analyse adopte la perspective d'un système de santé public et s'inscrit dans un horizon temporel de 10 ans. Elle repose sur une modélisation Markov. La première année, le modèle prévoit des cycles de 4 semaines et 4 états de santé selon la réponse PASI (PASI < 50, PASI 50 à 74, PASI 75 à 89 et PASI 90 à 100). Les patients qui répondent au traitement la semaine 12 (réponse PASI 75) poursuivent le traitement initial, alors que ceux qui n'y répondent pas passent au traitement standard. La réponse thérapeutique est ensuite évaluée la semaine 52, puis tous les ans. Pour ce qui est des années 2 à 10, le modèle prévoit des cycles annuels et 3 états de santé (réponse au traitement [PASI \geq 75] et poursuite du traitement, absence de réponse [PASI < 75] et passage au traitement standard et décès). Les données sur l'efficacité relative des comparateurs sous l'angle de la réponse PASI

proviennent d'une comparaison de traitements mixte parrainée par le fabricant. Les taux d'abandons s'inspirent des taux observés dans les essais cliniques sur le sécukinumab pour la première année et de la documentation pour ce qui est des années 2 à 10. Dans son analyse, le fabricant calcule le RCUD de tous les comparateurs par rapport au traitement standard. Comparativement à celui-ci, le sécukinumab à la dose de 300 mg est l'option la plus rentable avec un RCUD de 78 007 \$ l'AVAQ; il est suivi de l'infliximab (Remicade) au RCUD de 133 190 \$ l'AVAQ (RCUD de 1,22 million de dollars l'AVAQ comparativement au sécukinumab à la dose de 300 mg). Tous les autres biomédicaments sont soit dominés (plus coûteux et moins efficaces) soit largement dominés (pas privilégiés comparativement au traitement standard couplé au sécukinumab à la dose de 300 mg).

Le PCEM a relevé certains aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée :

- L'efficacité du sécukinumab à la dose de 300 mg est fonction de 13 doses d'entretien par an, alors que les coûts sont déterminés en fonction de 12 doses par an.
- L'incertitude quant à l'efficacité comparative du sécukinumab à la dose de 300 mg par rapport aux autres biomédicaments due aux limites de la comparaison de traitements mixte.
- Le fait d'écartier le produit biologique ultérieur infliximab de l'analyse de référence.
- L'incertitude qui teinte les valeurs d'utilité établies par une mise en correspondance indirecte.
- Absence d'analyse de sous-groupes formés selon les antécédents de traitement.

Dans ses analyses qui pallient les limites mentionnées ci-dessus (coût annuel du sécukinumab calculé en fonction de 13 doses et prise en compte du produit biologique ultérieur infliximab, par exemple), le PCEM en arrive au RCUD de 82 534 \$ pour le sécukinumab à la dose de 300 mg comparativement au traitement standard. L'analyse qui, pour tenir compte de l'incertitude à ce sujet, évalue l'effet de plusieurs valeurs d'utilité produit un RCUD variant de 82 534 \$ à 122 365 \$ l'AVAQ pour le sécukinumab à la dose de 300 mg.

Selon le prix réduit lors de la période d'embargo et la posologie recommandée, le coût du traitement par le sécukinumab à la dose de 300 mg est de [REDACTED] \$ la première année (5 doses le premier mois aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 et 1 dose chaque mois par la suite pour un total de 16 doses) et de [REDACTED] \$ à [REDACTED] \$ par an ensuite, en fonction de l'intervalle entre les doses (28 jours comme dans les essais cliniques ou jusqu'à 31 jours). Sachant cela, et au vu des prix courants des comparateurs, le sécukinumab à la dose de 300 mg coûte plus cher que l'adalimumab et l'ustékinumab (respectivement 20 730 \$ et 22 966 \$), mais moins cher que l'étanercept, l'infliximab (Remicade) et l'infliximab produit biologique ultérieur (fourchette de 25 297 \$ à 39 502 \$) la première année. Par la suite, le sécukinumab à la dose de 300 mg est moins coûteux que les autres biomédicaments (fourchette de 19 249 \$ à 32 096 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Le fabricant a suggéré d'évaluer la réponse thérapeutique initiale au terme de 16 semaines de traitement et de continuer à prescrire le médicament aux seuls patients qui répondent au traitement. Toutefois, les essais cliniques ont été conçus pour évaluer la réponse PASI au terme de 12 semaines et l'évaluation pharmacoéconomique postule que le traitement serait cessé à ce moment-là chez les patients qui n'y répondent pas.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'efficacité et l'innocuité à long terme du sécukinumab.
- Des études évaluant l'efficacité du sécukinumab dans le traitement du psoriasis en plaques léger.
- Des comparaisons directes avec d'autres options thérapeutiques d'usage courant dans le traitement du psoriasis en plaques.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Les 20 et 21 mai 2015 : aucune

Les 18 et 19 août 2015 : aucune

Le 20 octobre 2015 : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Les 20 et 21 mai 2015 : aucun

Les 18 et 19 août 2015 : aucun

Les 20 et 21 octobre 2015 : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.