



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

APRÉMILAST (Otezla — Celgene) Indication : la polyarthrite psoriasique

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'inscrire l'aprémilast sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la polyarthrite psoriasique (PP) active chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un traitement antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM), qui ne l'a pas toléré ou chez qui ce traitement est contraindiqué, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la PP.
- Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (PALACE-1, PALACE-2 et PALACE-3) démontrent que l'aprémilast est supérieur au placebo dans l'atténuation des symptômes et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de PP.
2. Selon les analyses des données de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant effectuées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le rapport cout-utilité différentiel de l'aprémilast, comparativement au traitement symptomatique optimal, s'élève à 81 572 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ); par conséquent, au prix indiqué de [REDACTED], l'aprémilast ne constitue pas une option rentable dans le traitement de la PP.

À souligner :

- La métaanalyse en réseau du fabricant indique que [REDACTED].
- Le Comité note que l'aprémilast pourrait avoir une place dans le traitement de la PP en cas de maîtrise insuffisante par un ARMM et de contraindication à un ARMM biologique.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

L'aprémilast, seul ou associé au méthotrexate, est indiqué dans le traitement de la PP active chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment à un ARMM, qui ne l'a pas toléré ou chez qui l'ARMM est contraindiqué, et dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte qui est candidat à la photothérapie ou au traitement systémique. L'aprémilast se présente en comprimés de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg, et la posologie recommandée est de 30 mg deux fois par jour.

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 et d'études pivots sur l'aprémilast dans le traitement de la PP, 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 PP.

Observations de patients

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

- La douleur et la raideur articulaires, la fatigue et la baisse de la capacité fonctionnelle sont le lot des personnes aux prises avec la PP. Certaines éprouvent de la difficulté à s'asseoir, à monter ou descendre les escaliers, à se pencher et à entrer ou sortir de la baignoire. D'autres ont peine à accomplir les activités de la vie quotidienne et doivent faire appel à des aidants. De plus, le psoriasis en plaques se manifeste par de la sensibilité, de la rougeur et de la desquamation cutanées ainsi que de la douleur.
- La maladie altère le bien-être physique du patient et, à terme, empêche celui-ci de s'adonner à des activités sociales ou récréatives par manque de temps et d'énergie et en raison de la douleur accrue. La présence de lésions cutanées peut entraîner une souffrance psychologique chez le patient.
- Les biomédicaments modificateurs de la maladie, les ARMM et les anti-inflammatoires non stéroïdiens composent le traitement actuel de la PP. Les patients font remarquer l'hétérogénéité de la réponse d'un patient à un autre et l'effet qui s'estompe chez certains. Des patients ont une nette préférence pour les traitements par la voie orale. Les patients soulignent la nécessité d'avoir à leur disposition une vaste gamme d'options thérapeutiques dans l'espoir d'avoir toujours accès à un traitement efficace.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre 3 ECR pivots de phase 3, à double insu et comparatifs avec placebo (PALACE-1 [N = 504], PALACE-2 [N = 484] et PALACE-3 [N = 505]). Les trois sont des études de supériorité comportant trois groupes d'intervention et évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'aprémilast aux doses de 20 mg deux fois par jour et de 30 mg deux fois par jour comparativement au placebo durant une période de traitement à double insu de 24 semaines. Dans les trois études, certains participants ont été traités auparavant par des ARMM ou des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha (jusqu'à 10 % du groupe). L'étude PALACE-3 compte également des patients ayant au moins une lésion de psoriasis en plaques dont la taille est ≥ 2 cm en plus de la PP. La semaine 16, les patients dont le nombre d'articulations douloureuses à la pression et le nombre d'articulations enflées n'avaient pas diminué de 20 % ou plus devaient passer au traitement par le médicament à l'étude sans le

savoir. S'ils étaient initialement dans le groupe du placebo, ils ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'aprémilast à la dose de 20 mg deux fois par jour et de l'aprémilast à la dose de 30 mg deux fois par jour. S'ils étaient initialement dans l'un des groupes de l'aprémilast, ils ont poursuivi ce traitement à la même dose. La semaine 24, les patients répartis initialement dans le groupe du placebo qui ne sont pas passés au traitement à l'étude la semaine 16 ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'aprémilast à la dose de 20 mg deux fois par jour et de l'aprémilast à la dose de 30 mg deux fois par jour. Conformément à la posologie recommandée dans la monographie, le Comité s'en tient à l'information ayant trait à l'aprémilast à la dose de 30 mg deux fois par jour.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La réponse selon le critère de l'American College of Rheumatology (ACR) — critère composite correspondant à une réduction de $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ du décompte des articulations enflées et des articulations douloureuses accompagnée d'une amélioration de même ampleur de trois de cinq autres paramètres du critère, à savoir l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ou le médecin (échelle visuelle analogique [ÉVA] de 10 cm), l'indice d'incapacité en vertu du questionnaire d'évaluation de l'état de santé Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI), l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient, le taux de protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE). Il est généralement admis que la réponse ACR20 correspond à l'écart minimal d'importance clinique indicateur de la réponse au traitement, tandis que les réponses ACR50 et ACR70 se produisent en général plus tard au cours du traitement à long terme de l'arthropathie.
- La réponse Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) — soit la diminution des signes et des symptômes de la maladie illustrée par le décompte des articulations douloureuses ou enflées, l'évaluation globale du médecin (échelle de Likert allant de 0 à 5) et l'évaluation globale du patient (échelle de Likert allant de 0 à 5). Les trois études examinées ici utilisent une version modifiée de la réponse PsARC en évaluant le nombre d'articulations douloureuses et enflées plutôt qu'en calculant le score d'articulations et en évaluant l'amélioration ou l'aggravation dans l'autoévaluation du patient ou l'évaluation du médecin à l'aide d'une ÉVA de 100 mm où le changement minimal correspond à 20 mm et non pas à un changement dans une catégorie selon une échelle de Likert. Celui qui répond au traitement selon cette version modifiée est celui qui présente une amélioration sous deux des quatre aspects mesurés ou plus, pourvu que l'un de ces aspects soit le nombre d'articulations douloureuses ou d'articulations enflées et qu'il n'y ait pas d'aggravation sous aucun des aspects.
- L'indice Psoriasis Area and Severity Index (PASI) — qui mesure l'étendue et la gravité des lésions et la réponse thérapeutique du patient (score allant de 0 à 72).
- L'indice d'incapacité en vertu du questionnaire Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) — outil d'autoévaluation portant sur huit domaines (se vêtir et voir à ses soins personnels, se lever, manger, marcher, hygiène, toucher, agripper et activités); la difficulté qu'éprouve le patient dans l'exécution de ces activités est notée de 0 (aucune difficulté) à 3 (incapable d'exécuter l'activité). L'écart minimal d'importance clinique pour cet indice va de 0,3 à 0,35.

Programme commun d'évaluation des médicaments

- Le questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36) — instrument d'évaluation de l'état de santé général comportant 36 items répartis dans huit domaines : capacité fonctionnelle physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perception de la santé en général et restrictions dans les activités en raison de problèmes physiques ou de problèmes affectifs. La note au sommaire de l'état physique (SÉP) et celle au sommaire de l'état mental (SÉM) vont de 0 à 100; plus la note est haute, meilleur est l'état de santé. L'écart minimal d'importance clinique au SÉP ou au SÉM entre la note initiale et la note au moment de l'évaluation va en général de 2,5 à 5 points.
- L'évaluation de la douleur par le patient — notation de la douleur sur une ligne horizontale de 100 mm où 0 mm correspond à l'absence de douleur et 100 mm représente la douleur la plus intense qui soit. L'écart minimal d'importance clinique consiste en l'amélioration (réduction) de la douleur équivalant à 10 mm à tout le moins par rapport à la marque initiale.
- L'indice Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) — indice d'enthésite validé dans la spondylarthrite ankylosante, obtenu en évaluant des mesures de l'activité de la maladie, dont l'indice Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) et l'indice Mander enthesitis index (MEI). Le score MASES va de 0 à 13 illustrant le nombre d'enthèses douloureuses sur un total de 13. L'instrument n'a pas été évalué précisément dans la PP.

La proportion de patients présentant une réponse ACR20 au terme de 16 semaines est le principal résultat d'intérêt dans les trois études examinées.

Effacité

- Dans les trois essais cliniques, la proportion de patients présentant une réponse ACR20 la semaine 16 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'aprémilast à la dose de 30 mg deux fois par jour que dans le groupe du placebo. La proportion de patients manifestant une réponse ACR50 la semaine 16 est plus grande parmi les participants traités par l'aprémilast que parmi ceux prenant le placebo; cependant, rares sont les participants des essais cliniques PALACE à présenter une réponse ACR70. Il n'y a pas d'analyses statistiques des résultats ayant trait aux réponses ACR50 et ACR70 étant donné que l'on a mis un terme aux comparaisons avant cela conformément à la démarche analytique hiérarchique déterminée au préalable. La différence de proportion entre les interventions quant aux réponses ACR20, ACR50 et ACR70 est modeste :
 - ACR20 : 19,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 9,7 à 28,3) dans l'étude PALACE-1; 13,4 % (IC à 95 % de 4,0 à 22,7) dans l'étude PALACE-2; 22,3 % (IC à 95 % de 13,0 à 31,6) dans l'étude PALACE-3.
 - ACR50 : 10,3 % (IC à 95 % de 3,7 à 16,8) dans l'étude PALACE-1; 5,6 % (IC à 95 % de -0,2 à 11,3) dans l'étude PALACE-2; 6,8 % (IC à 95 % de 0,0 à 13,5) dans l'étude PALACE-3.
 - ACR70 : 3,1 % (IC à 95 % de -0,4 à 6,5) dans l'étude PALACE-1; 0,6 % (IC à 95 % de -1,5 à 2,7) dans l'étude PALACE-2; 1,2 % (IC à 95 % de -2,4 à 4,8) dans l'étude PALACE-3.
- La proportion de patients présentant une réponse PsARC et une réponse selon l'indice PASI la semaine 16 est plus grande dans le groupe de l'aprémilast que dans le groupe du placebo. La différence de proportion entre les deux interventions sur ces deux plans va comme suit :

- PsARC : 16,7 (IC à 95 % de 6,6 à 26,8) dans l'étude PALACE-1; 14,9 (IC à 95 % de 4,3 à 25,5) dans l'étude PALACE-2; 25,4 (IC à 95 % de 15,5 à 35,3) dans l'étude PALACE-3.
- PASI 75 : ■■■ (IC à 95 % de ■■■ à ■■■) dans l'étude PALACE-1; ■■■ (IC à 95 % de ■■■ à ■■■) dans l'étude PALACE-2; 14,6 (IC à 95 % de 4,5 à 24,8) dans l'étude PALACE-3.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant à la variation de la valeur initiale du Dactylitis Severity Score ou du score MASES la semaine 16. La différence moyenne quant au score Dactylitis Severity et au score MASES va comme suit :
 - MASES : -0,4 (IC à 95 % de -1,2 à 0,4) dans l'étude PALACE-1; -0,4 (IC à 95 % de -1,2 à 0,4) dans l'étude PALACE-2; -0,2 (IC à 95 % de -1,0 à 0,5) dans l'étude PALACE-3.
 - Dactylitis Severity Score : -0,3 (IC à 95 % de -1,1 à 0,4) dans l'étude PALACE-1; -0,2 (IC à 95 % de -1,0 à 0,5) dans l'étude PALACE-2; -0,8 (IC à 95 % de -1,7 à 0,1) dans l'étude PALACE-3.
- Il y a une amélioration statistiquement significative de l'état physique fonctionnel sur la foi de la variation de l'indice HAQ-DI initial. La différence moyenne par les moindres carrés entre les interventions quant à l'indice HAQ-DI va comme suit :
 - 0,159 (IC à 95 % de -0,258 à -0,060) dans l'étude PALACE-1; -0,140 (IC à 95 % de -0,236 à -0,045) dans l'étude PALACE-2; -0,127 (IC à 95 % de -0,220 à -0,034) dans l'étude PALACE-3.
- L'aprémilast à la dose de 30 mg produit une amélioration statistiquement significative de l'état physique au terme de 16 semaines selon le questionnaire SF-36 comparativement au placebo.
- L'aprémilast est associé à un soulagement statistiquement significatif de la douleur la semaine 16, selon l'évaluation du patient, comparativement au placebo, dans les études PALACE-1 et PALACE-3, mais pas dans l'étude PALACE-2. La différence moyenne entre les groupes va comme suit : -7,9 (IC à 95 % de -12,9 à -2,8) dans l'étude PALACE-1; -4,9 (IC à 95 % de -10,0 à 0,3) dans l'étude PALACE-2; -7,8 (IC à 95 % de -12,8 à -2,9) dans l'étude PALACE-3.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La diarrhée et la nausée sont les incidents indésirables les plus fréquents associés à l'aprémilast. La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - PALACE-1 : 61,3 % avec l'aprémilast et 48,2 % avec le placebo.
 - PALACE-2 : 59,3 % avec l'aprémilast et 45,3 % avec le placebo.
 - PALACE-3 : 62,3 % avec l'aprémilast et 49,4 % avec le placebo.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - PALACE-1 : 5,4 % avec l'aprémilast et 4,2 % avec le placebo.
 - PALACE-2 : 2,5 % avec l'aprémilast et 1,9 % avec le placebo.
 - PALACE-3 : 3,6 % avec l'aprémilast et 5,4 % avec le placebo.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes de l'aprémilast que dans les groupes du placebo. Le motif le plus courant à l'origine de l'abandon dans tous les groupes est la diarrhée dans l'étude PALACE-1 et la nausée dans

les études PALACE-2 et PALACE-3. La proportion de patients ayant mis un terme prématurément à leur participation pour cause d'effets indésirables va comme suit :

- PALACE-1 : 7,1 % avec l'aprémilast et 4,8 % avec le placebo.
- PALACE-2 : ■■■ % avec l'aprémilast et ■■■ % avec le placebo.
- PALACE-3 : ■■■ % avec l'aprémilast et ■■■ % avec le placebo.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'aprémilast au traitement symptomatique optimal (TSO), qui s'entend pour le fabricant du traitement par un ARMM classique (méthotrexate, sulfasalazine ou leflunomide), et aux ARMM biologiques (certolizumab pegol, adalimumab, étanercept, infliximab de référence, infliximab produit biologique ultérieur [PBU], golimumab et ustékinumab) dans le traitement de la PP active en cas d'échec d'un ARMM classique, d'intolérance ou de contraindication à un ARMM classique — l'aprémilast et les biomédicaments sont associés au TSO constituant le régime thérapeutique de fond. L'analyse repose sur un modèle Markov et adopte la perspective d'un payeur public dans l'horizon temporel de 40 ans. Les données sur l'efficacité incorporées au modèle proviennent de la métaanalyse en réseau du fabricant. La réponse thérapeutique, soit la réponse PsARC, est évaluée au terme d'une période de traitement d'essai allant de 12 à 16 semaines selon l'option thérapeutique. La modélisation prévoit que le patient qui répond au traitement poursuit ce traitement jusqu'à ce qu'il le cesse pour cause de perte d'efficacité ou d'apparition d'effets indésirables. Le patient qui ne répond pas au traitement ou qui le cesse passe au TSO, puis présentera une réponse PsARC (conformément aux taux de réponse observés dans les groupes du placebo des essais cliniques PALACE) ou ne répondra pas au traitement auquel cas la maladie évoluera. Les coefficients d'utilité sont fonction des indices HAQ-DI et PASI lesquels sont mis en correspondance avec les valeurs d'utilité du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D). Le fabricant indique que, par comparaison avec le TSO, l'aprémilast est l'option la plus rentable en vertu d'un RCUd de 40 572 \$ l'AVAQ; il est suivi du golimumab et de l'infliximab PUB au RCUd respectif de 50 630 \$ et de 150 378 \$ l'AVAQ. Toutes les autres options sont soit dominées soit largement dominées (c.-à-d., moins efficaces et plus coûteuses qu'une autre option thérapeutique ou qu'une combinaison d'options thérapeutiques).

Le PCEM estime que certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- Évolution de la maladie et qualité de vie : dans son scénario de référence, le fabricant postule qu'à la cessation du traitement, la qualité de vie du patient correspond à celle au moment de la réponse thérapeutique initiale, alors qu'une hypothèse prudente veut que la qualité de vie corresponde à l'évolution naturelle de la maladie. En raison de son postulat, le fabricant peut surestimer l'avantage cout-efficacité de l'aprémilast.
- Il y aurait surestimation des couts liés au TSO et sous-estimation des couts globaux liés au traitement par l'aprémilast.
- Les études cliniques n'ont pas démontré encore la persistance à long terme des effets de l'aprémilast, alors que la modélisation prévoit que la réponse à l'aprémilast se maintient, ce qui peut avoir biaisé les résultats cout-efficacité de manière favorable à l'aprémilast.
- Le fait que la période de traitement d'essai n'est pas la même pour tous les médicaments (elle varie de 12 à 16 semaines) peut entraîner la surestimation de la rentabilité de l'aprémilast.

Dans ses analyses où il tient compte des aspects mentionnés ci-dessus en variant les éléments de cout et l'hypothèse au sujet de la qualité de vie à l'arrêt du traitement et où il abrège l'horizon temporel à 10 ans pour modifier l'hypothèse de la persistance à long terme de l'effet de l'aprémilast, le PCEM en arrive au RCUD de 81 572 \$ pour l'aprémilast comparativement au TSO; l'aprémilast est largement dominé par le TSO et le golimumab. Selon le scénario de référence du PCEM, l'aprémilast ne pourra pas faire partie des options rentables à moins d'une baisse de prix de 10 %, ce qui diminuera son RCUD par rapport au TSO à 73 218 \$ l'AVAQ.

À la posologie recommandée de 30 mg deux fois par jour, le cout de l'aprémilast ([REDACTED] par jour ou [REDACTED] par an) est supérieur à celui des ARMM (gamme de 255 \$ à 997 \$ par an) et inférieur à celui de tous les biomédicaments évalués dans l'analyse cout-utilité (gamme de 17 277 \$ à 32 096 \$ par an), d'après les prix courants.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- La métaanalyse en réseau du fabricant indique que [REDACTED].
- Les essais cliniques PALACE ne parviennent pas à démontrer que l'aprémilast est supérieur au placebo dans l'amélioration des points de vue de l'enthésite et de la dactylite.
- À la partie des renseignements pour le consommateur et à la partie des mises en garde et précautions, la monographie précise qu'Otezla peut entraîner une perte de poids et que des participants d'études de phase 3 ont subi une perte de poids d'importance clinique.

Lacunes de la recherche :

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

- Rien de probant ne démontre que l'aprémilast est mieux toléré que les médicaments biologiques, et des études devront évaluer l'innocuité à long terme de l'aprémilast.
- Les essais cliniques sur l'aprémilast ne procèdent pas à l'évaluation radiographique des résultats du traitement. Cette absence de preuves radiographiques selon lesquelles l'aprémilast freinerait l'évolution de la maladie est importante dans la comparaison avec les inhibiteurs du TNF alpha qui eux, preuves à l'appui, ralentissent l'évolution de l'arthropathie.
- Le PCEM n'a pas répertorié d'essais cliniques comparant l'aprémilast à des ARMM ou à des ARMM biologiques dans le traitement de la PP.

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.

Réunion du 18 novembre 2015

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 18 novembre 2015

Avis de recommandation finale — le 17 décembre 2015

© ACMTS, 2015

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.