



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

SÉCUKINUMAB

(Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada inc.)

Indication : spondylarthrite ankylosante

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter le sécukinumab à la liste des médicaments couverts pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante évolutive chez l'adulte qui a répondu de manière insuffisante au traitement standard sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

1. Le cout annuel du traitement de la spondylarthrite ankylosante à l'aide du sécukinumab pour les régimes d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du traitement par le biomédicament le moins cher admissible à un remboursement.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais contrôlés randomisés (ECR) (MEASURE 1 [n = 371] et MEASURE 2 [n = 219]), menés auprès de patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante, ont démontré que le sécukinumab à 150 mg est supérieur au placebo pour ce qui est de la proportion de patients ayant obtenu une réponse clinique selon les critères de l'*Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* 20 à la 16^e semaine.
2. En l'absence de comparaisons directes, une comparaison de traitements mixte soumise par le fabricant [REDACTED]. Par conséquent, rien ne prouve que le sécukinumab procure une efficacité et une innocuité supérieures aux autres biomédicaments remboursés actuellement pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante par les régimes d'assurance médicaments participants.
3. Au prix unitaire indiqué ([REDACTED]) et en se basant sur les prix accessibles au public, le cout annuel du sécukinumab à 150 mg (première année : [REDACTED], années suivantes : [REDACTED]) est inférieur à celui de tous les autres inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À noter :

1. Une analyse de sous-groupes réalisée dans le cadre des essais MEASURE 1 et MEASURE 2 semble indiquer que

Contexte :

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1k entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A) et la neutralise. L'IL-17A est une cytokine naturelle qui participe aux réponses inflammatoires et immunitaires normales. Les injections de sécukinumab sont approuvées pour les indications suivantes : traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez les patients adultes qui sont admissibles à un traitement systémique ou à la photothérapie; traitement des patients adultes atteints de polyarthrite psoriasique évolutive ayant répondu de manière inadéquate à un traitement antérieur par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie; et traitement des patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive n'ayant pas répondu adéquatement au traitement standard. L'indication faisant l'objet de l'examen actuel concerne le traitement des patients adultes souffrant de spondylarthrite ankylosante évolutive.

La dose de sécukinumab recommandée chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante est de 150 mg, administrés par injection sous-cutanée initialement aux semaines 0, 1, 2 et 3, et par la suite sous forme de traitement d'entretien mensuel commençant la semaine 4.

Le sécukinumab est offert sous la forme d'une solution pour injection dosée à 150 mg/mL contenue dans une seringue ou un stylo SensoReady prérempli.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique des ECR et des essais pivots menés sur le traitement de la spondylarthrite ankylosante par le sécukinumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les renseignements soumis par les groupes de patients sur les résultats et les questions importantes pour les personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante.

Observations des patients :

Ce qui suit résume les observations transmises par trois groupes de patients (*Arthritis Consumer Experts*, Alliance canadienne des arthritiques et Association canadienne de spondylarthrite) en réponse à la demande de rétroaction émise par le PCEM.

- Les symptômes de la spondylarthrite ankylosante comprennent les suivants : douleur (dos, cou, hanches, jambes, épaules, yeux et pieds), raideur matinale, mobilité réduite, fatigue, stress, dépression, anxiété et sentiment d'isolement social. Les personnes souffrant de spondylarthrite ankylosante rapportent que les symptômes, l'invalidité et la difficulté à accomplir les activités quotidiennes nuisent à leur qualité de vie.

- Les traitements existants incluent les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les analgésiques, ainsi que les inhibiteurs du TNF lorsque les patients ne répondent pas de manière satisfaisante aux deux premières classes de médicaments. Les patients soulignent la nécessité de disposer d'autres options de traitement, car les inhibiteurs du TNF ne sont pas toujours efficaces. La réponse au traitement peut différer et l'efficacité des inhibiteurs du TNF peut se dissiper au fil du temps. De plus, les biomédicaments vendus actuellement sont onéreux.
- Il est possible que les patients qui ne répondent plus à un traitement par des inhibiteurs du TNF puissent tirer bénéfice de l'administration de sécukinumab dont le mécanisme d'action est différent. Les patients indiquent qu'ils seraient prêts à accepter les effets secondaires du traitement si celui-ci améliorerait leur bien-être général la majeure partie du temps.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM a inclus deux ECR de phase 3 menés en double insu : MEASURE 1 (n = 371) et MEASURE 2 (n = 219). Dans les deux essais, des patients adultes présentant une spondylarthrite ankylosante modérée à grave ont été répartis au hasard pour recevoir le sécukinumab à 150 mg, le sécukinumab à 75 mg ou un placebo, toutes les quatre semaines pendant 16 semaines. Dans l'essai MEASURE 1, les patients du groupe placebo ont été randomisés une fois de plus pour recevoir le sécukinumab à la dose de 150 mg ou de 75 mg à la 16^e ou à la 24^e semaine, selon leur réponse au placebo, et le traitement a été administré pendant une durée maximale de deux ans. Dans l'essai MEASURE 2, à la 16^e semaine, les patients du groupe sous placebo ont été randomisés une nouvelle fois dans les groupes du sécukinumab à la dose de 150 mg ou de 75 mg et la durée du traitement était de cinq ans au maximum. En accord avec l'indication approuvée par Santé Canada, le CCEM a uniquement pris en compte les résultats relatifs au traitement par le sécukinumab à 150 mg.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a défini à priori les paramètres d'intérêt suivants dans le protocole de sa revue systématique. Parmi eux, les discussions ont porté sur ce qui suit :

- Réponse ASAS 20 – définie comme une amélioration d'au moins 20 % et une amélioration absolue d'au moins une unité sur une échelle d'évaluation numérique de 0 à 10 dans au moins trois des quatre domaines du score ASAS.
- Réponse ASAS 40 – définie comme une amélioration d'au moins 40 % et une amélioration absolue d'au moins deux unités sur une échelle de 0 à 10 dans au moins trois des quatre principaux domaines du score ASAS.
- Qualité de vie liée à la santé – évaluée en utilisant les résultats médicaux du questionnaire abrégé sur la santé à 36 items (SF-36), le questionnaire sur l'évaluation de la qualité de vie du patient atteint de spondylarthrite ankylosante (ASQol), l'échelle d'évaluation fonctionnelle du traitement de la maladie chronique (FACIT-Fatigue) et le questionnaire sur l'état de santé d'EuroQol (EQ-5D).
 - SF-36 : un instrument générique en 36 items qui permet au patient d'évaluer son bien-être physique et mental. Les scores du sommaire de la composante physique (SCP) et du sommaire de la composante mentale (SCM) varient de 0 à 100. Un score élevé est associé à un meilleur état de santé. Dans les essais MEASURE 1 et MEASURE 2, on a considéré que les patients avaient répondu au traitement si le score obtenu au SCP ou au SCM avait augmenté de $\geq 2,5$ points par rapport à la valeur de départ.

- ASQoL : un questionnaire en 18 items portant sur une maladie particulière qui permet de mesurer la qualité de vie liée à la santé en présence de spondylarthrite ankylosante. Un score faible est associé à une meilleure qualité de vie. Une variation de -1,8 sur l'échelle de ce questionnaire a été établie comme une différence minimale cliniquement importante (DMCI).
- FACIT-Fatigue : un questionnaire constitué de 13 éléments qui permet d'évaluer les conséquences de la fatigue sur les activités quotidiennes et l'autonomie fonctionnelle des patients atteints d'un cancer ou d'autres maladies chroniques. Un score plus élevé est associé à une fatigue moindre. La DMCI a été définie comme un changement du score de 3 à 4 unités.
- EQ-5D : un questionnaire couramment employé pour évaluer l'état de santé chez les adultes. Les essais MEASURE 1 et MEASURE 2 ont enregistré le score obtenu par les patients sur l'échelle visuelle analogue de ce questionnaire. Un score plus élevé est associé à un meilleur état de santé. Le score obtenu à ce questionnaire a constitué un critère d'évaluation exploratoire dans les deux essais.
- Activité de la maladie – évaluée au moyen de l'indice BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Le BASDAI est un instrument d'autoévaluation utilisé pour mesurer la sévérité de la fatigue, la douleur et le gonflement des articulations dans la colonne vertébrale et les membres, l'enthésite et la rigidité matinale au cours de la semaine précédente. La DMCI utilisée pour interpréter les scores a été établie à -1,96 sur l'échelle en 10 points de l'indice BASDAI.
- Productivité au travail – évaluée à l'aide du questionnaire sur la productivité au travail et la limitation des activités touchant à la santé générale (WPAI-GH), qui mesure le degré d'absentéisme, de présentéisme et la détérioration de la capacité à mener à bien les activités de la vie quotidienne pour des raisons de santé générale au cours des quatre semaines précédentes. Le score obtenu à ce questionnaire a constitué un critère d'évaluation exploratoire dans les deux essais en question.
- Modifications radiographiques : l'essai MEASURE 1 a fourni les résultats d'exams d'imagerie par résonance magnétique (IRM) effectués chez un sous-groupe de patients à la 16^e semaine, ainsi que les résultats des exams aux rayons X effectués durant la deuxième année de traitement.
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et abandons du traitement en raison d'effets indésirables.

Le principal paramètre d'évaluation dans les deux essais en question a été la proportion de patients ayant répondu aux critères ASAS 20 à la 16^e semaine.

Efficacité

- À la 16^e semaine, la proportion de patients ayant répondu aux critères ASAS 20 pour ce qui est du traitement par le sécukinumab à 150 mg par rapport au placebo était la suivante :
 - MEASURE 1 : 60,8 % versus 28,7 % (rapport de cotes [RC], 3,9; intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 2,3 à 6,7; $p < 0,0001$).
 - MEASURE 2 : 61,1 % versus 28,4 % (RC, 4,4; IC à 95 % : de 2,1 à 9,0; $p < 0,0001$).Les différences entre groupes se sont révélées significatives sur le plan statistique et clinique.

Analyse de sous-groupes fondée sur [REDACTED]

- À la 16^e semaine, la proportion de patients ayant répondu aux critères ASAS 40 pour ce qui est du traitement par le sécukinumab à 150 mg par rapport au placebo était la suivante :
 - MEASURE 1 : 41,6 % versus 13,1 % (RC, 4,9; 95 % CI, de 2,6 à 9,3; $p < 0,0001$).
 - MEASURE 2 : 36,1 % versus 10,8 % (RC, 5,1; 95 % CI, de 2,1 à 12,4; $p = 0,0004$).Les différences entre groupes étaient significatives sur le plan statistique et clinique.
- En ce qui concerne la qualité de vie liée à la santé, par comparaison avec le placebo, les patients du groupe traité par le sécukinumab à 150 mg ont démontré une amélioration statistiquement supérieure à la 16^e semaine, comme en témoignent les scores obtenus au SCP du questionnaire SF-36, ainsi qu'aux questionnaires ASQoL et FACIT-Fatigue. Les différences entre le groupe de traitement par le sécukinumab à 150 mg et le groupe sous placebo étaient les suivantes :
 - SCP du SF-36 :
 - MEASURE 1 : 4,6 (IC à 95 %, de 3,0 à 6,2), $p < 0,0001$.
 - MEASURE 2 : [REDACTED].
 - ASQoL :
 - MEASURE 1 : -2,5 (IC à 95 %, de -3,7 à -1,4), $p < 0,0001$.
 - MEASURE 2 : [REDACTED].
 - FACIT-Fatigue :
 - MEASURE 1 : 4,3 (IC à 95 %, de 2,0 à 6,6), $p = 0,0003$.
 - MEASURE 2 : [REDACTED].Les différences entre groupes ont été considérées comme significatives sur le plan statistique et clinique.
- En ce qui concerne l'activité de la maladie, le sécukinumab à 150 mg s'est révélé statistiquement supérieur au placebo pour ce qui est l'amélioration des scores totaux du BASDAI à la 16^e semaine. Les différences moyennes entre le groupe de traitement par le sécukinumab à 150 mg et le groupe sous placebo étaient les suivantes :
 - MEASURE 1 : -1,7 (IC à 95 %, de -2,2 à -1,3), $p < 0,0001$.
 - MEASURE 2 : -1,3 (IC à 95 %, de -2,0 à -0,7), $p = 0,0002$.Les différences ont été considérées comme significatives sur le plan statistique seulement.
- D'après les données recueillies jusqu'à la semaine 104, il semble que l'efficacité et l'innocuité du traitement par le sécukinumab à 150 mg se soient maintenues jusqu'à la 16^e semaine; toutefois, dans les deux essais, aucune comparaison avec le placebo n'a été effectuée après la semaine 16.

Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)

- À la 16^e semaine, dans l'essai MEASURE 1, on a signalé au moins un effet indésirable grave chez 2,4 % des patients du groupe traité par le sécukinumab à 150 mg et 4,1 % de ceux du groupe placebo. Dans l'essai MEASURE 2, on a signalé au moins un effet indésirable grave chez 5,6 % des patients du groupe de traitement par le sécukinumab à 150 mg et 4,1 % de ceux du groupe placebo. Un décès a été signalé dans le groupe placebo de l'essai MEASURE 1.
- À la 16^e semaine, dans l'essai MEASURE 1, la proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables était de 0,8 % dans le groupe traité par le sécukinumab à 150 mg et de 4,9 % dans celui sous placebo. Dans l'essai MEASURE 2, la

proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison d'effets indésirables était de 6,9 % dans le groupe de traitement par le sécukinumab à 150 mg et de 5,4 % dans le groupe placebo.

- À la 16^e semaine, dans l'essai MEASURE 1, au moins un effet indésirable est apparu en cours de traitement chez 69,6 % des patients traités par le sécukinumab à 150 mg et chez 55,7 % de ceux ayant reçu le placebo. Dans l'essai MEASURE 2, au moins un effet indésirable est apparu en cours de traitement chez 65,3 % des patients ayant reçu le sécukinumab à 150 mg et chez 63,5 % de ceux du groupe placebo. La rhinopharyngite a été l'effet indésirable le plus souvent signalé dans les deux essais.

Cout et rentabilité

Au prix confidentiel indiqué par le fabricant de [REDACTED] pour une seringue ou un stylo prérempli de 150 mg/mL, le cout du traitement par le sécukinumab à 150 mg est de [REDACTED] pour la première année et de [REDACTED] par année pour les années suivantes. Le fabricant a soumis une comparaison entre les couts du traitement par le sécukinumab à 150 mg et celui des inhibiteurs du TNF indiqués actuellement au Canada dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante (adalimumab, étanercept, golimumab et infliximab) sur une période de trois ans. Les couts de [REDACTED] du sécukinumab et de ces comparateurs proviennent d'une métaanalyse en réseau (MAR) soumise par le fabricant.

Le PCEM a noté les limites suivantes dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant :

- Les essais n'ont fourni aucune preuve de comparaison directe montrant une efficacité similaire du sécukinumab et des inhibiteurs du TNF, et les conclusions relatives à [REDACTED] présentées dans la MAR ont une portée limitée en raison de l'hétérogénéité des populations de patients ayant participé aux essais inclus.
- Le fabricant a supposé que 15 administrations de sécukinumab seraient effectuées au cours de la première année, ce qui a donné lieu à une estimation prudente du cout du traitement par le sécukinumab, puisque, selon le schéma posologique approuvé, 16 administrations devraient être nécessaires.
- L'hypothèse selon laquelle le sécukinumab et les inhibiteurs du TNF sont équivalents sur le plan clinique chez les patients ayant déjà reçu un traitement, d'après les résultats des essais MEASURE 1 et MEASURE 2, est discutable et peut indiquer que l'efficacité est [REDACTED] chez ce groupe de patients.
- On a supposé les mêmes taux d'abandon du traitement sur une période de trois ans pour le sécukinumab et pour les autres biomédicaments; cependant, aucune donnée ne vient appuyer cette hypothèse. Nous avons donc considéré que des analyses indépendantes des couts pour la première année et les années suivantes étaient plus appropriées qu'un cout total pour trois ans.

Au prix indiqué et d'après les résultats de la nouvelle analyse effectuée par le PCEM pour tenir compte des 16 administrations de sécukinumab au cours de la première année, le cout du sécukinumab à 150 mg au cours de la première année et des années suivantes est plus bas que celui des inhibiteurs du TNF (économies réalisables au cours de la première année allant de [REDACTED] par rapport au produit biologique ultérieur [PBU] de l'infliximab à [REDACTED] par rapport à l'infliximab [Remicade]). Les économies réalisables les années suivantes varient d'un minimum de [REDACTED] par rapport au PBU de l'infliximab à un maximum de [REDACTED] par rapport à l'infliximab [Remicade].

Autres points de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Bien que le fabricant ait [REDACTED], rien ne prouve que le sécukinumab ait une plus grande efficacité et innocuité que les autres biomédicaments actuellement commercialisés.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 20 juillet 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce 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 adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, tout comme le CCEM dans ses délibérations, prend en considération les observations transmises par les groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de ces renseignements conformément aux *Lignes directrices sur la confidentialité* du PCEM.

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

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée dans ce document.

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 ou du fabricant du médicament.