



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Septembre 2017

Médicament	aprémilast (Otezla)
Indication	Le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement systémique
Demande de remboursement	[REDACTED]
Forme pharmaceutique	Comprimés oraux à 10 mg, 20 mg ou 30 mg
Date de l'avis de conformité	Le 12 novembre 2014
Fabricant(s)	Celgene

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

Le psoriasis est une dermatite chronique grave qui, dans sa forme évoluée, peut avoir des conséquences systémiques, voire être mortelle, et qui, dans la plupart des cas, entraîne des symptômes notables, dont le prurit. La maladie a en outre des répercussions esthétiques et altère la qualité de vie du patient. Le psoriasis en plaques se caractérise par des papules bien circonscrites recouvertes de squames argentées. Le psoriasis en plaques modéré ou grave se définit par l'étendue des lésions, soit plus de 5 % à 10 % de la surface corporelle, par l'emplacement des lésions, soit le visage, la paume des mains et la plante des pieds, et par la gravité (incapacité due à la maladie). Le fabricant estime à environ 212 500 le nombre de Canadiens et de Canadiennes atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave.

Le traitement du psoriasis peut être topique, notamment par la photothérapie, ou systémique, les modalités étant souvent associées. Dès lors que le psoriasis s'étend à plus de 5 % à 10 % de la surface corporelle, le traitement topique devient problématique pour le patient compte tenu de l'étendue à couvrir. En pareil cas, les patients passent en général au traitement systémique^{1, 2}. Le psoriasis étant essentiellement une maladie immunitaire, les thérapies systémiques agissent toutes en inhibant des éléments du système immunitaire. Les premiers médicaments indiqués dans le traitement systémique, devenus les traitements dits classiques, sont de petites molécules; les deux plus importants sont le méthotrexate et la cyclosporine. Les biomédicaments anticorps monoclonaux et protéines hybrides sont venus par la suite. Ces premiers médicaments biologiques ont tous pour cible le facteur de nécrose tumorale (TNF), médiateur de l'inflammation important. Les nouveaux biomédicaments, des anticorps monoclonaux, s'opposent à des interleukines. L'ustékinumab bloque les interleukines 12 et 23, alors que le sécukinumab, qui fait l'objet d'un examen par Santé Canada, bloque l'interleukine 17.

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 4 (PDE4) qui s'administre par la voie orale à la dose de 30 mg deux fois par jour. Il fait l'objet d'un examen dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte qui présente une réponse insuffisante, une contre-indication ou une intolérance aux traitements systémiques classiques. L'aprémilast est également indiqué dans le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment, qui est intolérant ou qui présente une contre-indication à un antirhumatismal modificateur de la maladie.

En juillet 2015, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a recommandé de ne pas inscrire l'aprémilast sur les listes de médicaments assurés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement systémique. Les principaux motifs de cette recommandation sont l'absence de données probantes comparatives (provenant d'études comparatives directes ou de comparaisons de traitements indirectes rigoureuses) avec d'autres traitements de référence et l'insuffisance des preuves permettant d'évaluer l'aprémilast chez les patients pour qui le fabricant demandait l'inscription de son médicament sur les listes de médicaments couverts :

[REDACTED] Le CCEM a jugé que l'analyse ultérieure des patients des essais cliniques ESTEEM correspondant aux patients dont il est question dans la demande d'inscription ne débouchait que sur des hypothèses. De plus, le CCEM a souligné l'absence de données indiquant [REDACTED]

La nouvelle demande d'examen s'appuie sur la nouvelle information clinique qu'offre l'étude PSOR-010 (LIBERATE), essai clinique comparatif randomisé à double insu comparant l'aprémilast au placebo et l'étanercept au placebo précisément chez des patients atteints de psoriasis modéré ou grave qui ont présenté une réponse insuffisance, une intolérance ou une contreindication aux traitements systémiques classiques. Cet essai clinique ne figurait pas dans la première demande d'examen.

Indication à l'étude
Le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement systémique.
Critère de remboursement demandé par le promoteur

Le présent sommaire reprend l'essentiel de la revue systématique entreprise pour examiner les bénéfices et les effets néfastes de l'aprémilast dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez le patient admissible à la photothérapie ou au traitement systémique. Il s'agit d'une nouvelle demande d'examen qui s'appuie sur de nouvelles données communiquées par le fabricant, et la revue systématique est donc une mise à jour de l'examen clinique original de l'aprémilast dans cette indication. Par opposition au protocole original, celui-ci exclut le sous-groupe de patients atteints d'arthrite psoriasique, considérée comme une indication distincte plutôt qu'un sous-groupe, et il incorpore deux nouveaux comparateurs, le sécukinumab et l'ixékizumab, qui n'étaient pas d'usage autorisé par Santé Canada au moment de l'examen original du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS.

Résultats et interprétation

La première revue systématique du PCEM au sujet de l'aprémilast englobe deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) pivots de phase 3, à double insu et comparatifs avec placebo. Les participants de ces deux essais cliniques, ESTEEM-1 (N = 844) et ESTEEM-2 (N = 413), sont atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave depuis au moins 12 mois avant la répartition aléatoire dans les groupes d'intervention; ils sont répartis ainsi dans un rapport de 2:1 dans les groupes de l'aprémilast et du placebo. Les deux études comportent une phase initiale à double insu de 16 semaines, sur laquelle se penche principalement la revue systématique, suivie d'une phase de traitement d'entretien de 16 semaines et d'une phase de cessation du traitement de 20 semaines, avec répartition aléatoire, qui évalue la durabilité de la réponse à l'aprémilast. La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant avance que les médicaments biologiques sont plus efficaces que les petites molécules, y compris l'aprémilast, dans le traitement du psoriasis sur la seule foi d'un classement par ordre. De plus, la métaanalyse en réseau n'offre pas de preuves de la plus grande efficacité de l'aprémilast par rapport au méthotrexate ou à la cyclosporine. Les conclusions de cette métaanalyse sont teintées d'incertitude en l'absence d'estimation statistique dans la comparaison indirecte de traitements. La métaanalyse ne porte pas sur des paramètres d'innocuité.

Les principales données des essais cliniques ESTEEM et de l'essai clinique LIBERATE, fondement de la nouvelle demande d'examen, sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES (ESTEEM) PRÉSENTÉES LORS DE LA PREMIÈRE DEMANDE D'EXAMEN ET DE L'ÉTUDE (LIBERATE) PRÉSENTÉE LORS DE LA NOUVELLE DEMANDE D'EXAMEN

	ESTEEM-1	ESTEEM-2	LIBERATE
n (%) patients présentant une réponse PASI 75 la semaine 16			
Aprémilast	186 (33)	79 (29)	33 (40)
Placébo	15 (5)	8 (6)	10 (12)
Étanercept	-	-	40 (48)
Différence de proportion entre aprémilast et placébo (IC à 95 %)	27,8 (23,1 à 32,5) <i>P</i> < 0,0001 ^a	23,0 (16,3 à 29,6) <i>P</i> < 0,0001 ^a	27,5 (14,9 à 40,1) <i>P</i> < 0,0001 ^b
1 Différence de proportion entre étanercept et placébo (IC à 95 %)	-	-	
Variation moyenne du score DLQI total la semaine 16 (ÉT)			
Aprémilast	-6,6 (-6,7)	-6,7 (7,0)	-8,3 (7,7)
Placébo	-2,1 (5,7)	-2,8 (7,2)	-3,8 (5,6)
Étanercept	-	-	-7,8 (6,5)
Différence de proportion entre aprémilast et placébo (IC à 95 %)	-4,5 (-5,4 à -3,6) <i>P</i> < 0,0001 ^c	-4,0 (-5,3 à -2,8) <i>P</i> < 0,0001 ^d	
2 Différence de proportion entre étanercept et placébo (IC à 95 %)	-	-	
n (%) patients ayant subi incidents indésirables à la semaine 16			
Aprémilast	388 (69)	185 (68)	58 (70)
Placébo	157 (56)	82 (60)	50 (60)
Étanercept	-	-	44 (53)
n (%) patients ayant subi incidents indésirables graves à la semaine 16			
Aprémilast	12 (2)	5 (2)	3 (4)
Placébo	8 (3)	3 (2)	0
Étanercept	-	-	1 (1)

ANCOVA = analyse de covariance; ANOVA = analyse de la variance; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MC = moindres carrés; PASI = Psoriasis Area and Severity Index.

^aIC à 95 % bilatéral fondé sur l'approximation normale. Valeur *P* bilatérale d'après test du chi carré bilatéral.

^bValeur *P* bilatérale selon test de CMH stratifié en fonction de l'indice de masse corporelle à la sélection. L'IC est pondéré selon des facteurs CMH déterminés par le nombre de participants des deux groupes.

^cD'après un modèle ANOVA de la variation dans la période allant du début à la semaine 16 où le groupe d'intervention est un facteur. Les moyennes non ajustées et les valeurs *P* sont indiquées. La valeur *P* bilatérale de l'homogénéité de la pente est < 0,05.

^dD'après un modèle ANCOVA de la variation en pourcentage dans la période allant du début à la semaine 16 où le groupe d'intervention est un facteur et la valeur initiale, une covariable. Les moyennes (moyennes MC) et les valeurs *P* sont ajustées en fonction de la covariable. La valeur *P* bilatérale de l'homogénéité de la pente est > 0,05.

^eD'après un modèle ANCOVA de la variation dans la période allant du début à la semaine 16. Les moyennes MC et les valeurs *P* proviennent de la modélisation ANCOVA après ajustement en fonction des covariables.

Sources : rapports d'étude clinique ESTEEM-1, ESTEEM-2^{3,4} et LIBERATE⁵

Études retenues

À l'appui de sa nouvelle demande d'examen adressée au PCEM, le fabricant soumet l'ECR à double insu LIBERATE; aucun autre nouvel ECR à double insu conforme aux critères d'inclusion n'a été recensé lors de notre recherche documentaire systématique. L'étude LIBERATE est un ECR à double insu de 16 semaines comportant une phase de prolongation en mode ouvert de 88 semaines, qui compare l'aprémilast ou l'étanercept au placebo. L'étude ne prévoit pas de comparaisons entre l'aprémilast et l'étanercept. La proportion de patients présentant une réponse Psoriasis Area and Severity Index 75 (PASI 75) en 16 semaines de traitement est le principal résultat d'intérêt aux fins de l'évaluation de l'efficacité dans la comparaison entre l'aprémilast et le placebo. Le principal résultat d'intérêt secondaire est la proportion de patients présentant une réponse PASI 75 la semaine 16 dans la comparaison entre l'étanercept et le placebo. L'étude examine d'autres résultats d'intérêt secondaire dans la comparaison entre l'aprémilast et le placebo, selon une séquence hiérarchique :

- la proportion de patients présentant une réponse au traitement selon l'évaluation globale du médecin (PGA pour Physician Global Assessment);
- la variation de la surface corporelle touchée;
- la proportion de patients présentant une réponse PASI 50;
- la variation du score Dermatology Life Quality Index (DLQI) total;
- les différences entre les scores au sommaire de l'état mental du questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36).

Puis, elle analyse les mêmes résultats dans la comparaison entre l'étanercept et le placebo.

Effacité

La nouvelle demande d'examen se justifiait par l'intention de combler les lacunes des preuves mentionnées dans la recommandation antérieure du CCEM, notamment l'absence de comparaisons directes avec d'autres traitements offerts et d'évaluation du médicament chez les patients dont il est question dans le critère de remboursement proposé (patients atteints de psoriasis modéré ou grave qui présentent une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication au traitement systémique classique). Bien que l'étude LIBERATE comble cette dernière lacune, elle n'est pas conçue pour comparer l'aprémilast à l'étanercept et ne vient donc pas pallier l'absence de comparaisons directes.

La proportion de patients manifestant une réponse PASI 75 la semaine 16 représente le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité dans la comparaison entre l'aprémilast et le placebo. Cette proportion est plus grande avec l'aprémilast qu'avec le placebo (40 % contre 12 %) et la différence est statistiquement significative (différence de proportion entre les deux de 27,5 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 14,9 à 40,1; $P < 0,0001$). Il en va de même avec l'étanercept, la proportion de patients présentant une réponse PASI 75 est plus grande qu'avec le placebo (48 % contre 12 %) et la différence est statistiquement significative (différence de proportion entre les groupes [IC à 95 %] de [redacted]). La proportion de patients manifestant une réponse PASI 50 est examinée à titre de résultat secondaire, et cette proportion est plus grande avec l'aprémilast qu'avec le placebo en 16 semaines de traitement ([redacted]); la différence est statistiquement significative (différence de proportion entre les groupes [IC à 95 %] de [redacted]). De même, la proportion de patients présentant une réponse PASI 50 au terme de 16 semaines est plus grande avec l'étanercept qu'avec le placebo ([redacted]), mais l'on n'aurait pas dû procéder à la comparaison statistique entre les deux interventions, car la séquence d'analyse hiérarchique s'était déjà interrompue. Les patients traités par l'aprémilast sont plus nombreux à manifester une réponse PASI 90 en 16 semaines de traitement que ceux ayant pris le placebo ([redacted]), et la différence est statistiquement significative (différence de proportion entre les groupes [IC à 95 %] de [redacted]); il convient de noter que ce paramètre est de nature exploratoire et que l'analyse n'est pas

ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples. Les patients traités par l'éтанercept manifestent une réponse PASI 90 en plus grande proportion que ceux ayant pris le placebo (██████████), et la différence est statistiquement significative (différence de proportion entre les groupes [IC à 95 %] de ██████████), quoique, ici aussi, il n'y ait pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons. Le clinicien expert consulté par le PCEM pour les besoins de la revue systématique estime que, même si la réponse PASI 75 demeure un choix raisonnable comme principal critère d'évaluation de l'efficacité, les attentes en matière de réussite thérapeutique ont évolué, et la réponse PASI 90 a déclassé la réponse PASI 50 en tant que critère pertinent.

L'étude examine la qualité de vie à titre de paramètre d'intérêt secondaire et la mesure à l'aide du questionnaire DLQI et du sommaire de l'état mental du questionnaire SF-36. En vertu de la structure d'analyse hiérarchique, la comparaison entre l'aprémilast et le placebo est analysée en premier, la comparaison entre l'éтанercept et le placebo, en second. Bien que l'aprémilast soit à l'origine d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique du score total DLQI par rapport au score initial, comparativement au placebo, ce n'est pas le cas lorsque l'aprémilast est comparé au placebo selon le ██████████. Étant donné l'absence de portée statistique de ce résultat, la séquence d'analyse aurait dû s'interrompre là et, donc, ne pas s'étendre à la comparaison entre l'éтанercept et le placebo. Par conséquent, l'efficacité de l'éтанercept sous l'angle de la qualité de vie, comparativement au placebo, ne peut être déterminée, alors que celle de l'aprémilast n'est pas uniforme comme l'illustre la réponse statistiquement significative et d'importance clinique en vertu de l'instrument adapté précisément à la maladie et l'absence de différence statistiquement significative avec le placebo selon ██████████. Le clinicien expert juge que le DLQI est un instrument de mesure plus pertinent dans cette indication que ██████.

D'autres paramètres secondaires sont également évalués dans la séquence d'analyse hiérarchique, mais parce que l'effet de l'aprémilast n'est pas statistiquement significatif en ce qui a trait à ██████████, la comparaison entre l'aprémilast et le placebo pour nombre de ces paramètres fait l'objet d'une analyse statistique, mais l'on n'aurait pas dû soumettre la comparaison entre l'éтанercept et le placebo à ces analyses. Par conséquent, bien que l'aprémilast amène une amélioration statistiquement significative comparativement au placebo pour ce qui est de la proportion de patients présentant une réponse en vertu de l'évaluation Static Physician Global Assessment (sPGA) et de la variation en pourcentage de la surface corporelle touchée, l'efficacité de l'éтанercept sur ces plans, comparativement au placebo, ne peut être déterminée.

Effets néfastes

Les incidents indésirables sont plus nombreux avec l'aprémilast qu'avec l'éтанercept (70 % contre 53 %) et il en va de même des incidents indésirables graves (4 % contre 1 %) et des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables (4 % contre 2 %). La perte de poids est toujours l'effet néfaste le plus notable de l'aprémilast, et le fabricant mentionne cette variation de poids à la rubrique innocuité de l'essai LIBERATE. Les patients traités par l'aprémilast sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à perdre du poids dans une proportion de plus de 5 % à 10 % (respectivement ██████████ patients), alors que la diminution de poids rapportée en tant qu'incident indésirable est le lot de 1 % des patients des deux groupes. Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée lors de la phase de prolongation de l'étude LIBERATE; cependant, on ne peut tirer de conclusion ferme des données de cette phase parce que le suivi n'est que de 52 semaines, qu'il n'y a pas de groupe comparatif, que la population est triée sur le volet et que les résultats semblent varier en cas de données manquantes.

Place du médicament dans le traitement

Le clinicien expert consulté par le PCEM estime que les traitements systémiques classiques (méthotrexate et cyclosporine, par exemple) ainsi que les médicaments biologiques répondent très bien aux besoins des patients, que très peu d'entre eux y seraient en fait réfractaires.

L'aprémilast est un médicament qui s'administre par la voie orale et qui constitue une option de rechange aux traitements systémiques classiques. Des patients peuvent être préoccupés par les effets indésirables potentiels des médicaments classiques. Le clinicien expert consulté est d'avis que l'aprémilast est une option à envisager pour les patients qui présentent une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements systémiques classiques et qui refusent de prendre un médicament biologique (par peur des aiguilles, par exemple). À son avis, ces patients sont peu nombreux, probablement moins de 5 % des patients. En général, les médicaments biologiques sont plus efficaces que l'aprémilast (d'après les preuves issues des comparaisons de traitements indirectes transmises par le fabricant) et la plupart des patients souhaiteront obtenir le traitement le plus efficace selon le clinicien expert consulté.

Comme l'aprémilast n'a pas d'effet immunosuppresseur, il pourrait être préférable chez les patients immunovulnérables. Cependant, dans ces cas, les médicaments biologiques ne sont pas absolument contraindiqués, ils peuvent être utilisés sous réserve d'une surveillance appropriée.

Conclusion

Le fabricant a présenté un ECR à double insu multicentrique qu'il a parrainé, l'étude LIBERATE, à l'appui de sa nouvelle demande d'examen; cet ECR correspond aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Outre un groupe recevant l'aprémilast et un groupe recevant le placebo, l'étude LIBERATE comprend un groupe traité par l'éta nercept; elle est toutefois conçue pour comparer l'aprémilast et le placebo et l'éta nercept et le placebo, mais pas pour comparer l'aprémilast et l'éta nercept. Les patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave qui ont présenté une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication au traitement systémique classique sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans ces trois groupes pour une période de traitement initiale de 16 semaines. L'aprémilast et l'éta nercept se révèle tous les deux statistiquement supérieurs au placebo du point de vue du principal résultat d'intérêt, à savoir la proportion de patients manifestant une réponse PASI 75, et l'aprémilast produit une amélioration significative sur les plans des résultats de l'évaluation PGA, de la surface corporelle touchée et de la qualité de vie (score DLQI) comparativement au placebo. Cependant, l'aprémilast ne procure pas d'amélioration sous l'angle de [REDACTED] comparativement au placebo, et, conformément au protocole d'analyse statistique hiérarchique, cela a pour conséquence que la réponse PASI 75 est le seul résultat pour lequel l'éta nercept a été soumis à une analyse statistique. Selon les données sur les effets néfastes, le risque d'incidents indésirables serait plus grand avec l'aprémilast qu'avec l'éta nercept. Mais comme l'étude n'est pas conçue pour établir une telle comparaison, on ne peut qu'en tirer des hypothèses. Somme toute, bien que cette nouvelle demande d'examen offre des preuves de l'efficacité de l'aprémilast par rapport au placebo auprès d'une population qui ressemble de plus près à celle dont il est question dans le critère de remboursement demandé par le fabricant, il n'y a toujours pas de comparaison directe entre l'aprémilast et un traitement systémique ou un médicament biologique. Une méta-analyse en réseau présentée par le fabricant indique que l'aprémilast est inférieur à tous les médicaments biologiques auxquels il est comparé, et la méta-analyse ne le compare pas à d'autres traitements systémiques classiques, les comparateurs les plus pertinents dans le cas qui nous occupe.

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	LIBERATE		
	Aprémilast N = 83	Placébo N = 84	Étanercept N = 83
PASI 75			
N (%) patients la semaine 16	33 (39,8)	10 (11,9)	40 (48,2)
Différence de proportion avec placebo (IC à 95 %)	27,5 (14,9 à 40,1)		■
Valeur <i>P</i> CMH ^a	<i>P</i> < 0,0001		■
sPGA			
N (%) patients qui répondent la semaine 16	18 (21,7)	3 (3,6)	■
Différence de proportion avec placebo (IC à 95 %) ^a	18,0 (8,4 à 27,7)		■
Valeur <i>P</i> CMH ^a	<i>P</i> = 0,0005		■
Surface corporelle touchée			
Moyenne initiale (ÉT)	27,1 (■)	27,3 (■)	28,4 (■)
Variation moyenne en % semaine 16 (ÉT)	-48,25 (35,10)	-16,54 (36,90)	-56,52 (31,56)
Moyenne MC (IC à 95 %)	-47,7 (-55,20 à -40,12)	-16,3 (-23,71 à -8,81)	-56,1 (-63,63 à -48,59)
Différence de moyenne MC avec placebo (IC à 95 % bilatéral) ^c	-31,40 (-43,33 à -19,46)		-39,85 (-51,78 à -27,92)
Valeur <i>P</i> CMH ^a	<i>P</i> < 0,0001		Hiérarchie interrompue _c
Score DLQI total			
Moyenne initiale (ÉT)	13,8 (6,6)	11,4 (6,3)	12,5 (7,0)
Variation moyenne semaine 16 (ÉT)	-8,3 (7,7)	-3,8 (5,6)	-7,8 (6,5)
Variation moyenne MC (IC à 95 %)	-8,4 (-9,84 à -6,88)	-3,9 (-5,34 à -2,42)	-7,8 (-9,28 à -6,34)
Différence de moyenne MC avec placebo (IC à 95 % bilatéral)	-4,48 (-6,82 à -2,14)		-3,94 (-6,27 à -1,60)
Valeur <i>P</i>	<i>P</i> < 0,0001		Hiérarchie interrompue _c
SOMMAIRE ÉTAT MENTAL SF-36			
Moyenne initiale (ÉT)	42,78 (12,70)	44,33 (11,01)	45,63 (10,78)
Variation moyenne semaine 16 (ÉT)	4,26 (10,36)	2,64 (9,16)	4,35 (9,63)
Variation moyenne MC (IC à 95 %)	3,5 (1,62 à 5,38)	2,6 (0,72 à 4,43)	4,8 (2,92 à 6,67)
Différence de moyenne MC avec placebo (IC à 95 % bilatéral)	0,93 (-2,05 à 3,90)		2,22 (-0,75 à 5,19)
Valeur <i>P</i> bilatérale	0,7112		Hiérarchie interrompue

SOMMAIRE DU PCEM SUR OTEZLA

	LIBERATE		
	Aprémilast N = 83	Placébo N = 84	Étanercept N = 83
			^c
Effets néfastes			
Patients subissant > 0 IIG, N (%)	3 (4)	0	1 (1)
Effets néfastes notables			
Perte de poids > 5 % à 10 % (pas rapportée en tant qu'II), N (%)	8 (10)	3 (4)	5 (6)
Perte de poids (rapportée en tant qu'II), N (%)	1 (1)	1 (1)	0

ANCOVA = analyse de covariance; CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; DLQI = Dermatology Life Quality Index; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; MC = par les moindres carrés; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; RDO = report de la dernière observation; SF-36 = Short Form (36) Health Survey; sPGA = Static Physician Global Assessment.

^aValeur *P* bilatérale selon test de CMH stratifié en fonction de l'indice de masse corporelle à la sélection. L'IC est pondéré selon des facteurs CMH déterminés par le nombre de participants des deux groupes.

^bD'après un modèle ANCOVA de la variation dans la période allant du début à la semaine 16. Les moyennes MC et les valeurs *P* proviennent de la modélisation ANCOVA après ajustement en fonction des covariables.

^cParamètre subséquent dans la séquence d'analyse hiérarchique qui a fait l'objet d'une analyse alors que le paramètre qui le précède dans la séquence n'a pas de portée statistique selon l'analyse; donc, il n'aurait pas dû faire l'objet d'une analyse statistique.

Source : rapport d'étude clinique LIBERATE⁵