

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

Brodalumab (Siliq — Valeant Canada LP)

Indication : psoriasis en plaques, modéré ou grave

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du brodalumab à 210 mg dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave, chez les patients adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

Critères

- Remboursement selon des modalités comparables à celles d'autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave.
- Arrêt du traitement en l'absence de réponse confirmée après un délai de 12 à 16 semaines.

Condition

- Le coût du traitement par le brodalumab pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement biologique le moins cher dont le remboursement est autorisé pour le psoriasis en plaques.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : Finale

Date de publication : Juin 2018

Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Brodalumab (Siliq — Valeant Canada LP)

Indication : psoriasis en plaques, modéré ou grave.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du brodalumab à 210 mg dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave, chez les patients adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

Critères

- Remboursement selon des modalités comparables à celles d'autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave.
- Arrêt du traitement en l'absence de réponse confirmée après un délai de 12 à 16 semaines.

Condition

- Le coût du traitement par le brodalumab pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement biologique le moins cher dont le remboursement est autorisé pour le psoriasis en plaques.

Motifs de la recommandation

1. Les résultats de trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III (AMAGINE-1, AMAGINE-2 et AMAGINE-3), menés chez des adultes atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave, montrent que le traitement par le brodalumab (BDL) à 210 mg produit des améliorations significatives sur le plan statistique et clinique de l'aspect de la peau et des symptômes dermatologiques (mesurés au moyen du score PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*] et du score d'évaluation globale du médecin statique [SPGA – *static Physician Global Assessment*]) au cours d'une phase d'induction à court terme (12 semaines), comparativement à un placebo. Les résultats des essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3 indiquent que le BDL est statistiquement supérieur à l'ustekinumab (USK) à 12 semaines, car il permet d'obtenir une réponse PASI 100 (observée dans les deux essais) et une réponse PASI 75 (observée dans l'essai AMAGINE-3).
2. La monographie du brodalumab approuvée par Santé Canada stipule qu'il faut envisager de mettre fin au traitement par ce médicament en l'absence de réponse adéquate après un délai de 12 à 16 semaines, car la poursuite du traitement au-delà de ce délai a peu de chances de donner de meilleurs résultats.
3. Les limites méthodologiques des études réalisées dans le cadre du programme d'essais cliniques AMAGINE, de même que la brève durée des études menées dans le contexte du traitement proposé, qui est un traitement à vie, engendrent une incertitude quant à l'innocuité et à l'efficacité à long terme du traitement par le BDL sur le plan clinique, comparativement à l'USK. Il n'existe pas de données de comparaison directe sur l'efficacité et l'innocuité du BDL et des autres médicaments biologiques, et les comparaisons de traitements indirectes dont on dispose sont entachées d'une forte incertitude due à l'hétérogénéité des études examinées, en raison notamment de grandes variations dans les effets du placebo. Aucune donnée probante ne justifie donc le coût plus élevé du traitement par le BDL, comparativement aux autres traitements biologiques.
4. D'après la nouvelle analyse probabiliste du modèle coût/efficacité du fabricant effectuée dans le cadre du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, le traitement par le BDL présente une probabilité égale à 70,5 % d'être rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Cependant, en raison du manque de données de comparaison sur l'efficacité entre le traitement par le BDL et tous les autres traitements biologiques appropriés, et du fait que le PCEM se trouve dans l'impossibilité de tenir compte des prix confidentiels négociés des autres traitements, le véritable rapport coût/efficacité du traitement par le BDL est incertain et probablement moins avantageux que celui établi à partir des prix rendus publics.

À souligner :

- On définit la réponse au traitement comme une réduction du score PASI 75 d'au moins 75 %.

- La monographie de Siliq approuvée par Santé Canada indique à propos du risque d'idées et de comportements suicidaires associés à la prise du brodalumab que les médecins prescripteurs sont tenus de s'inscrire au programme de soutien offert aux patients avant de prescrire ce médicament. Ils doivent également être adéquatement formés à l'utilisation du BDL et sont censés aviser leurs patients des avantages et des risques associés au traitement, notamment du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les patients à qui on a prescrit Siliq doivent aussi s'inscrire au programme et fournir leur consentement indiquant qu'ils comprennent les risques reliés à la prise de ce traitement.
- Les modalités de remboursement des traitements biologiques indiqués pour le psoriasis diffèrent entre les provinces et les territoires; les ententes de prix confidentielles peuvent faire varier le rapport cout/efficacité relatif. Deux autres médicaments biologiques dotés d'un mode d'action semblable à celui du BDL (c.-à-d., l'inhibition du récepteur de l'interleukine-17A [IL-17A] humaine) font actuellement l'objet d'un remboursement dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave. Il n'y a aucune indication claire que le BDL doive figurer sur la liste des médicaments remboursés par une province ou un territoire à un prix supérieur à celui d'un autre inhibiteur de l'IL-17A (sécukinumab et ixékizumab) ou d'un autre médicament biologique faisant l'objet d'un remboursement dans le traitement du psoriasis ni qu'il faudrait le préférer à ces agents.

Points de discussion :

- Le Comité a discuté du fait que, dans la pratique clinique, l'une des stratégies utilisées pour pallier une réponse insuffisante à un médicament biologique vise à augmenter la dose du médicament. Le Comité juge que cette stratégie n'est pas appropriée chez les patients traités par le BDL, car Santé Canada ne recommande qu'un seul schéma d'administration du BDL dans ce contexte, qui consiste en l'injection d'une dose de 210 mg toutes les deux semaines.
- Même si d'après les prix rendus publics le cout du BDL semble être inférieur à celui des comparateurs, les couts supplémentaires associés à la surveillance des patients à qui ce traitement est prescrit, comme le recommande la monographie approuvée par Santé Canada dans l'encadré noir de mise en garde contre le risque d'idées et de comportements suicidaires, pourrait annuler les économies réalisées.
- Le Comité a discuté du risque accru de suicide associé au traitement par le BDL en regard du besoin des patients d'avoir accès à d'autres traitements, et il en conclut que les bienfaits potentiels du traitement pour les patients l'emportent sur le risque d'effets néfastes dans ce contexte.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage du BDL dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave, chez les adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie. Le BDL est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-17A, que l'on administre par injection sous-cutanée. Santé Canada a autorisé l'administration d'une dose de 210 mg aux semaines 0, 1 et 2, suivie d'une dose de 210 mg toutes les deux semaines.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR à double insu portant sur le BDL, une analyse de deux comparaisons de traitements indirectes et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte des commentaires d'un clinicien expert expérimenté dans le traitement du psoriasis et des observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de psoriasis.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients, l'Alliance canadienne des patients en dermatologie et l'Arthritis Consumer Experts, ont donné leur avis au sujet de l'examen de ce médicament. Les perspectives des patients ont été recueillies à partir de sondages d'opinion en ligne, d'entrevues individuelles et d'exams antérieurs. Voici le résumé de l'information décrivant le point de vue des groupes de défense des intérêts des patients :

- Les principaux symptômes physiques du psoriasis comprennent les plaques, les squames, les écailles et les démangeaisons de la peau et du cuir chevelu. Ces symptômes incommode les patients sur le plan physique (douleur et gêne) et psychologique (anxiété, dépression, isolement social et manque de confiance en soi). Le psoriasis a également des effets négatifs sur la vie

personnelle et sociale des aidants. Les patients comme les aidants attendent principalement des nouveaux traitements qu'ils soulagent les démangeaisons, la desquamation, la douleur et l'exfoliation.

- La plupart des patients reçoivent des traitements à usage topique; une proportion relativement faible de patients est traitée par voie générale. Les patients signalent les inconvénients suivants à propos des traitements à usage topique : application fréquente et chronophage, manque d'efficacité et effets secondaires (p. ex., perte des cheveux, baisse de la libido et sautes d'humeur). Certains patients ont fait part de leurs inquiétudes au sujet des effets immunomodulateurs des médicaments à action générale, qui s'ajoutent aux difficultés reliées au système de soins de santé, telles que les longs délais d'attente pour une consultation chez un dermatologue, les coûts des traitements et les obstacles à surmonter pour obtenir des traitements particuliers.
- Les patients indiquent que les traitements actuels ne parviennent pas à éradiquer les manifestations cutanées. Ils estiment qu'un traitement doté d'une meilleure efficacité et de peu d'effets secondaires améliorerait également leur qualité de vie psychosociale et générale.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur trois ECR à double insu et en groupes parallèles, menés auprès de patients atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave, dont l'état est stable. L'un des essais est contrôlé par placebo (essai AMAGINE-1, n = 661); les deux autres sont des études à double placebo comparatives avec traitement de référence (essai AMAGINE-2 : n = 1 831 et essai AMAGINE-3 : n = 1 881). L'essai AMAGINE-1 comporte une phase d'induction à double insu de 12 semaines avec répartition aléatoire des patients au groupe recevant 210 mg ou 140 mg de BDL, ou au groupe recevant le placebo, toutes les deux semaines. Cette phase est suivie d'une phase d'interruption et de reprise du traitement, à double insu, d'une durée de 40 semaines. Durant cette phase, les patients ayant répondu au traitement par le BDL font l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire à l'issue de laquelle ils continuent de prendre la dose initiale de BDL ou reçoivent le placebo, tandis que les patients n'ayant pas répondu au traitement par le BDL, ainsi que les patients assignés initialement au placebo, ne sont pas soumis à une nouvelle répartition aléatoire et reçoivent une dose de BDL de 210 mg, toutes les deux semaines.

Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3 sont conçus de manière identique, et comportent une phase d'induction à double insu de 12 semaines suivie d'une phase d'entretien à double insu de 40 semaines. Pendant la phase d'induction, les patients reçoivent 210 mg ou 140 mg de BDL toutes les deux semaines, de l'USK au jour 1 et à la semaine 4 (45 mg pour un poids ≤ 100 kg ou 90 mg pour un poids > 100 kg), ou un placebo. Pendant la phase d'entretien, les patients qui ont reçu l'une ou l'autre des deux doses de BDL lors de la première répartition aléatoire sont regroupés et affectés de nouveau de manière aléatoire à l'une des quatre doses de BDL (210 mg ou 140 mg toutes les deux semaines, 140 mg toutes les quatre semaines ou 140 mg toutes les huit semaines); tandis que les patients assignés à l'USK ou à un placebo ne font pas l'objet d'une nouvelle répartition aléatoire et continuent de prendre l'USK (à la 16^e semaine, puis toutes les 12 semaines par la suite), dans le premier cas, ou passent au traitement par le brodalumab à 210 mg toutes les deux semaines, dans le deuxième cas. Dans les trois essais cliniques, au terme de la phase de traitement à double insu de 52 semaines, les patients ont la possibilité de participer à la phase de prolongation à long terme en mode ouvert, qui dure jusqu'à la semaine 266. Bien que des doses de brodalumab différentes soient utilisées dans le cadre de ces essais, l'examen du PCEM porte uniquement sur la posologie autorisée par Santé Canada, soit 210 mg toutes les deux semaines. Dans tous les essais, la proportion de patients ayant dû interrompre le traitement pendant la phase d'induction est faible (environ 5 % ou moins dans tous les groupes de traitement appropriés).

Les principales limites des essais sont le recours à une population composée principalement de patients recevant le traitement par le BDL après la 12^e semaine (AMAGINE-1), le manque de comparaisons statistiques entre les groupes de traitements pertinents (BDL à 210 mg et USK) après la 12^e semaine (essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3), et la possibilité de recourir à un traitement de sauvetage à tout moment à partir de la 16^e semaine (tous les essais). Par conséquent, seule la phase d'induction de 12 semaines fournit les résultats les plus robustes et des renseignements utiles.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Parmi ces critères, le CCEM a pris en considération les critères suivants :

- Score sPGA

- Réponse PASI
- Score PSI (*Psoriasis Symptoms Inventory*)
- Évènements indésirables (EI), évènements indésirables graves (EIG), abandons pour cause d'évènements indésirables (AEI), idées et comportements suicidaires.

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée à l'aide de trois instruments mesurant les résultats rapportés par les patients : l'indice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), le questionnaire EQ-5D-3L (*EuroQol 5-Dimensions 3-Levels*) et la version 2 du questionnaire SF-36 [*Short Form (36) Health Survey*]. L'indice DLQI est le seul instrument de mesure de la QVLS utilisé dans les trois essais.

Dans tous les essais, les principaux critères d'évaluation de la supériorité du traitement par le BDL comparativement au placebo sont la proportion de patients obtenant une réponse PASI 75 et la réussite du traitement d'après le score sPGA (score égal à 0 ou à 1). Dans les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3, le principal critère d'évaluation de la supériorité du traitement par le BDL comparativement à l'USK est la proportion de patients obtenant une réponse PASI 100 à la 12^e semaine.

Efficacité

Les trois essais cliniques répondent aux critères d'évaluation principal et secondaires à la 12^e semaine, en ce qui concerne la comparaison entre le BDL et le placebo.

- Dans tous les essais, la proportion de patients obtenant une réponse PASI 75 est significativement supérieure sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL, comparativement au groupe recevant le placebo : 83,3 % c. 2,7 %, 86,3 % c. 8,1 %, et 85,1 % c. 6,0 % (valeur p ajustée < 0,001 dans tous les essais).
- Le pourcentage de patients obtenant un score sPGA considéré comme une réussite thérapeutique est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL comparativement au groupe recevant le placebo : 75,7 % c. 1,4 %, 78,6 % c. 3,9 %, et 79,6 % c. 4,1 % (valeur p ajustée < 0,001 dans tous les essais).
- Comparativement au placebo, le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 100 est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL, et ce, dans tous les essais : 41,9 % c. 0,5 %, 44,4 % c. 0,6 %, et 36,7 % c. 0,3 % (valeur p ajustée < 0,001 dans tous les essais).
- La proportion de patients obtenant un score sPGA égal à 0 est significativement supérieure sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL comparativement au groupe recevant le placebo, et ce, dans les trois essais : 41,9 % c. 0,5 %, 44,8 % c. 0,6 %, et 36,7 % c. 0,3 % (valeur p ajustée < 0,001 dans tous les essais).

Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3 atteignent le principal critère d'évaluation de l'efficacité du traitement pour ce qui est de la comparaison entre le BDL et l'USK, mais n'atteignent pas le critère d'évaluation secondaire.

- Le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 100 à la 12^e semaine est significativement supérieur sur le plan statistique dans le groupe traité par le BDL comparativement au groupe recevant l'USK : respectivement, 44,4 % c. 21,7 % et 36,7 % c. 18,5 % (valeur p ajustée < 0,001 dans les deux essais).

Les résultats obtenus à l'indice DLQI dans tous les essais mettent en évidence une amélioration des lésions avec le traitement par le BDL comparativement au placebo; cependant, les analyses ne font état d'aucun ajustement en raison de comparaisons multiples. Dans l'essai AMAGINE-1, les résultats obtenus au questionnaire EQ-5D-3L, ainsi que les scores de la composante physique et de la composante mentale du questionnaire SF-36 (version 2) sont favorables au traitement par le BDL sur le plan de l'amélioration de la QVLS; dans ce cas également, aucun ajustement en raison de comparaisons multiples n'est effectué. Les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3, quant à eux, ne présentent pas de comparaison statistique des résultats obtenus à l'indice DLQI entre les traitements par le BDL et l'USK à la 12^e semaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'ensemble, les profils d'EI sont semblables entre les groupes de traitement. Dans tous les essais, les EI observés le plus fréquemment sont la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées et l'arthralgie. L'incidence

globale des EIG et des AEI est également faible dans tous les essais, et varie peu entre les groupes de traitement. Cependant, le profil d'innocuité à long terme du BDL n'a été évalué que pendant un an environ.

- Parmi les effets néfastes notables, l'incidence de maladie inflammatoire de l'intestin chez les patients traités par le BDL est faible (< 1 événement par 100 années-patients jusqu'à la 52^e semaine); cependant, tous les essais excluent les patients ayant des antécédents de maladie de Crohn. Dans les essais AMAGINE-2 et AMAGINE-3, respectivement treize et deux cas de manifestations suicidaires (idées suicidaires, comportement suicidaire et tentative de suicide) sont survenus chez des patients traités par le BDL. La monographie du brodalumab approuvée par Santé Canada contient un encadré de mise en garde contre le risque d'idées et de comportements suicidaires, mais elle stipule qu'aucun lien de causalité entre le traitement par le BDL et la propension au suicide n'a été établi. Cependant, à la demande de Santé Canada, le fabricant a mis au point un plan de gestion des risques visant à réduire au minimum le risque d'idées et de comportements suicidaires. Les médecins prescripteurs doivent s'inscrire au programme de soutien offert aux patients prenant Siliq avant de prescrire le BDL, et ils doivent informer leurs patients sur les avantages et les risques associés au traitement, en particulier le risque d'idées et de comportements suicidaires. Les patients à qui on a prescrit Siliq doivent également s'inscrire au programme.

Comparaisons de traitements indirectes

La présente revue examine deux comparaisons de traitements indirectes, l'une présentée par le fabricant et l'autre provenant d'un examen systématique publié sur ce sujet. Les deux comparaisons de traitements indirectes évaluent l'efficacité clinique (réponse PASI) d'un certain nombre de traitements biologiques appropriés chez des patients atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave. L'analyse soumise par le fabricant porte sur 43 ECR et l'examen systématique en compte 54. Les deux comparaisons de traitements indirectes révèlent une hétérogénéité quant aux effets du placebo, qui s'expliquent probablement par l'existence de différences dans les caractéristiques des patients d'une étude à une autre, ce qui peut fausser les résultats de ces comparaisons. Les conclusions des deux comparaisons de traitements indirectes sont très semblables et indiquent que, sur de courtes périodes d'induction (de 10 à 16 semaines), la probabilité relative d'obtenir des réponses PASI 50, PASI 75, PASI 90 et PASI 100 est statistiquement plus élevée avec le traitement par le BDL qu'avec les traitements par l'adalimumab, l'aprémilast, l'éta nercept, l'USK, l'infliximab et le sécukinumab. Ces deux comparaisons indiquent également que le BDL et l'ixékizumab semblent donner lieu à des réponses PASI comparables après une phase d'induction à court terme. En revanche, les résultats relatifs à l'efficacité comparative du BDL et du guselkumab ne sont pas aussi clairs, car ils proviennent d'une seule comparaison indirecte. Par ailleurs, l'efficacité relative des traitements par le BDL et d'autres médicaments biologiques au-delà des périodes d'induction à court terme reste inconnue. Les comparaisons de traitements indirectes n'examinent pas non plus les données relatives à l'innocuité et à la QVLS.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix indiqué, le traitement par le BDL (à raison d'une dose de 210 mg administrée aux semaines 0, 1 et 2, puis aux deux semaines par la suite; soit 18 060 \$ pour la première année, et 16 770 \$ pour les années suivantes) coûte moins cher que les médicaments biologiques indiqués dans la prise en charge du psoriasis en plaques, d'après la liste de prix rendus publics.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité fondée sur un modèle Markovien de transition entre différents états de santé qui compare le traitement par le BDL aux traitements offerts sur le marché pour la prise en charge du psoriasis en plaques chez l'adulte. Les comparateurs utilisés comprennent l'ixékizumab, le sécukinumab, l'éta nercept (Enbrel), l'infliximab (Remicade et les générations ultérieures de biosimilaires), l'adalimumab, l'USK et le traitement symptomatique optimal (TSO). L'analyse de scénarios tient compte d'autres comparateurs : le guselkumab, l'éta nercept (biosimilaire) et l'adalimumab (biosimilaire). À l'entrée dans le modèle, les patients atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave, sont assignés à un état de santé en fonction de leur réponse PASI (< 50, de 50 à 74, de 75 à 89, de 90 à 99, 100). Au terme du traitement d'induction, les patients ayant un score PASI < 75 reçoivent le TSO. Le fabricant estime ensuite la proportion de patients dans chaque catégorie de scores PASI à la fin de la première année, puis toutes les années suivantes. Les patients ayant continué le traitement obtiennent toujours la même réponse (c.-à-d., ne passent pas d'un état de santé à un autre), mais peuvent interrompre le traitement, passer au TSO ou décéder selon la probabilité de décès établie (qui ne varie pas selon l'état de santé). Le fabricant postule que tous les effets du traitement se maintiennent au-delà de la période d'induction. Il suppose également que tous les patients qui sont passés au TSO ont obtenu une réponse PASI < 50 et demeurent dans le même état de santé à chaque cycle du modèle ou décèdent, selon la probabilité de décès établie. Les données sur les effets du traitement sont issues d'une comparaison de traitements indirecte non publiée, commandée par le fabricant. Le

modèle suppose également que les taux d'abandon du traitement sont les mêmes avec tous les traitements biologiques et il ne tient pas compte des EI. Les valeurs d'utilité associées à l'état initial et à la réponse PASI dérivent de l'essai clinique AMAGINE-1. Les couts retenus sont ceux liés à l'acquisition et à l'administration du médicament, aux visites médicales et aux analyses de laboratoire.

Dans l'analyse de référence probabiliste, le fabricant signale que le traitement par le BDL est moins cher et plus efficace (c.-à-d., associé à un plus grand gain d'AVAQ), comparativement à l'infliximab (médicament de référence et biosimilaire), au sécukinumab et à l'USK. L'étanercept et l'adalimumab font l'objet d'une dominance généralisée par le TSO et le traitement par le BDL, dont l'usage pourrait permettre d'augmenter le nombre d'AVAQ à un moindre cout. Le traitement par le BDL est plus efficace, mais aussi plus cher, que le TSO, ce qui établit son cout différentiel par AVAQ gagnée à 118 741 \$. L'ixékizumab est plus efficace et plus cher que le BDL, ce qui entraîne un cout différentiel par AVAQ gagnée de 6 948 457 \$ (comparativement au BDL). Le TSO s'avère l'option optimale si la valeur de l'AVAQ est établie à 50 000 \$.

Le PCEM note les principales limites suivantes :

- Les résultats sur l'efficacité des traitements à court terme de la comparaison de traitements indirecte commandée par le fabricant sont entachés d'incertitude due à l'hétérogénéité des études, laquelle n'a pas été prise en compte de manière adéquate semble-t-il. Qui plus est, notons l'absence de données comparatives à long terme provenant d'ECR sur l'efficacité des traitements.
- Aucune étude n'a été menée auprès de populations de patients chez lesquels il pourrait s'avérer nécessaire de recourir à un traitement biologique supplémentaire (p. ex., en cas d'échec, d'intolérance ou de résistance à d'autres traitements biologiques).
- L'hypothèse selon laquelle l'efficacité clinique se maintient pendant toute la durée de l'horizon temporel établie à dix ans, et qui ne tient pas compte d'une atténuation possible de l'effet du traitement est dénuée de fondement. Compte tenu de la structure du modèle, ce paramètre n'a pas pu être examiné dans le cadre de la nouvelle analyse.
- Les analyses reposent sur le prix courant des comparateurs. Leurs conclusions ne sont donc pas valides si les traitements biologiques remboursés font l'objet d'une entente de prix.

Le PCEM a procédé à une autre analyse en faisant abstraction du TSO. D'après cette analyse, le BDL est plus efficace et plus cher que l'adalimumab, et il génère donc un cout différentiel de 42 981 \$ par AVAQ gagnée. La probabilité que le traitement par le BDL soit optimal à un cout différentiel par AVAQ de 50 000 \$ est de 70,5 %. Il est important de noter que le modèle ne permet pas d'évaluer l'incidence des hypothèses reliées à l'atténuation de l'effet du traitement. Cet écueil, auquel s'ajoute le manque de données comparatives sur l'efficacité du BDL comparativement à tous les traitements biologiques et l'impossibilité de prendre en compte les prix négociés, appelle la prudence dans l'interprétation des résultats, compte tenu de l'incertitude associée au réel rapport cout/efficacité du traitement par le BDL.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 mai 2018

Absences :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun.