



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

USTEKINUMAB (Stelara — Janssen inc.) Indication : le rhumatisme psoriasique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter l'ustekinumab au prix indiqué par le fabricant aux listes de médicaments assurés dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques contrôlés, randomisés (ECR), à double insu et comparatifs avec placebo (PSUMMIT-1 [N = 615] et PSUMMIT-2 [N = 312]) démontrent que l'ustekinumab aux doses de 45 mg et de 90 mg améliore le taux de réponse selon le critère ACR 20 (American College of Rheumatology) en 24 semaines chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif.
2. Au prix indiqué par le fabricant, l'ustekinumab n'est pas rentable par rapport aux options thérapeutiques usuelles dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique tant chez des patients ayant été traités déjà par un anti-TNF α que chez des patients jamais traités encore. De plus, la comparaison de traitements indirecte du fabricant indique que d'autres modificateurs de la réponse biologique seraient plus efficaces dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique, dont certains à moindre coût.

À souligner :

D'après l'examen des données probantes cliniques, le Comité note qu'une baisse de prix augmenterait la probabilité d'une recommandation d'ajout aux listes de médicaments assurés sous certains critères ou conditions.

Contexte :

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ entièrement humain qui se lie à la sous-unité p40 commune à l'interleukine (IL) 12 et à l'interleukine 23. Il est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, en association avec le méthotrexate (MTX) ou seul, et dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez l'adulte qui est candidat à la photothérapie ou au traitement systémique. Il est offert en seringues préremplies de solution stérile à usage unique (45 mg/0,5 ml ou 90 mg/1,0 ml); il s'administre en injection sous-cutanée de 45 mg ou de 90 mg les semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Résumé des considérations du Comité

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur l'ustekinumab, une critique de l'évaluation pharmacoeconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux et à ceux des aidants.

Observations de patients

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

- Les personnes atteintes de rhumatisme psoriasique sont aux prises avec une multitude de symptômes qui entravent l'exécution des activités de la vie quotidienne. La douleur, l'enflure et la raideur articulaires dues à l'inflammation peuvent être incapacitantes et empêcher le patient de s'adonner à ses activités habituelles; elles peuvent causer des troubles de sommeil et de la fatigue persistante. De nombreux patients sont affligés de plaques de psoriasis prurigineuses, douloureuses et défigurantes; certains en sont très gênés.
- Outre les symptômes physiques pénibles, la maladie a des répercussions affectives : le patient peut éprouver un sentiment d'impuissance, de la frustration, de la crainte, de l'anxiété et souffrir d'isolement et de dépression, plus particulièrement s'il est incapable de travailler, s'il a perdu son autonomie et s'il ne peut accomplir ses tâches quotidiennes sans aide.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle entraînent des effets indésirables notables; mais, la plupart des patients peuvent les tolérer si le traitement est efficace. Les patients font remarquer que beaucoup de traitements perdent de leur efficacité avec le temps, et ils souhaiteraient avoir à leur disposition une vaste gamme d'options thérapeutiques pour maintenir l'efficacité thérapeutique.
- Les patients préféreraient un médicament administré moins fréquemment que les médicaments offerts en ce moment.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre deux ECR à double insu et comparatifs avec placebo (PSUMMIT-1 [N = 615] et PSUMMIT-2 [N = 312]) qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'ustekinumab aux doses de 45 mg et de 90 mg dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif. Chez les participants, la maladie est active en dépit d'un traitement par des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) et des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS); certains sont intolérants aux ARMM ou aux AINS. À l'exception du MTX, aucun autre ARMM n'est autorisé durant les études. Les patients traités déjà par un anti-TNF α n'étaient pas admissibles à l'étude PSUMMIT-1; 60 % des participants de l'essai PSUMMIT-2 ont été traités par un anti-TNF α auparavant. Les patients ne connaissent rien des interventions pendant 108 semaines (PSUMMIT-1) ou 60 semaines (PSUMMIT-2); le placebo est administré durant les 24 premières semaines seulement dans les deux études. Le protocole des deux études autorise l'arrêt précoce à la semaine 16, et tous les patients prenant le placebo le cessent à la semaine 24 pour commencer le traitement par l'ustekinumab.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique.

Le Comité a retenu les critères que voici :

- Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) — fournissent une mesure composite de $\geq 20\%$, $\geq 50\%$, or $\geq 70\%$ d'amélioration du nombre d'articulations enflées et sensibles et au moins trois de cinq autres critères de la maladie, soit l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient ou par le médecin selon une échelle visuelle analogique (ÉVA) de 10 cm, l'état de santé selon le questionnaire d'évaluation de l'état de santé HAQ, l'évaluation de la douleur par le patient, le taux de protéine C réactive (protéine CRP) ou la vitesse de sédimentation (VS).
- Les critères de réponse au traitement Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) — évaluation des signes et des symptômes de la maladie afin de déterminer la réponse : nombre d'articulations sensibles ou enflées, évaluation globale par le médecin sur une échelle de Likert allant de 0 à 5 et évaluation globale par le patient selon la même échelle. La réponse PsARC s'entend de la réduction minimale de 30 % du nombre d'articulations sensibles ou enflées et de la baisse d'un point à l'évaluation globale par le patient ou le médecin en l'absence d'aggravation d'autres mesures.
- L'indice d'activité de la maladie (DAS 28) et la protéine CRP — L'indice DAS 28 comporte quatre volets : articulations enflées (28), articulations sensibles (28), évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient et la protéine CRP. Le score va de 0 à 9,4; plus il est haut, plus la maladie est active.
- L'indice d'étendue et de gravité du psoriasis PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — instrument d'évaluation de l'étendue et de la gravité des lésions psoriasiques et de la réponse thérapeutique (le score va de 0 à 72).
- Le questionnaire HAQ — questionnaire d'autoévaluation portant sur huit domaines (se vêtir et faire sa toilette, sortir du lit, manger, marcher, hygiène, atteindre, saisir et activités); la difficulté qu'éprouve le patient dans l'exécution de ces tâches est notée de 0 (aucune) à 3 (incapable d'accomplir la tâche).
- Le questionnaire Short Form-36 (SF-36) — questionnaire de 36 items portant sur l'état de santé général, répartis dans huit domaines : état physique fonctionnel, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perception quant à la santé en général et limitations dues aux problèmes physiques ou affectifs. La note du sommaire de l'état physique et celle du sommaire de l'état mental vont de 0 à 100; plus la note est élevée, meilleur est l'état de santé.

La proportion de patients manifestant une réponse conforme au critère ACR 20 à la semaine 24 est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux études.

Efficacité

- Dans l'étude PSUMMIT-1 comme dans l'étude PSUMMIT-2, la proportion de patients présentant une réponse ACR 20 à la semaine 24 est plus grande dans le groupe de l'ustekinumab à la dose de 45 mg (respectivement 42 % et 44 %) et dans le groupe de l'ustekinumab à la dose de 90 mg (respectivement 44 % et 50 %) que dans le groupe du placebo (respectivement 20 % et 23 %); $P < 0,001$ dans toutes les comparaisons avec le placebo.

- Quant au taux de réponse ACR 50 à la semaine 24, il est statistiquement plus élevé dans les groupes de l'ustekinumab que dans les groupes du placebo. Pour ce qui est de la proportion de patients manifestant une réponse ACR 70, l'ustekinumab l'emporte également sur le placebo, mais la différence n'est statistiquement significative que dans l'étude PSUMMIT-1.
- Du point de vue de chacun des critères de la réponse ACR, l'ustekinumab, à la dose de 45 mg et à la dose de 90 mg, se révèle statistiquement plus efficace que le placebo.
- Les deux études prévoient que tous les participants seront traités par l'ustekinumab après 24 semaines. Au terme des études, le taux de réponse ACR dans le groupe initialement traité par le placebo est semblable à celui observé dans les groupes initialement traités par l'ustekinumab.
- Dans les deux essais cliniques, on note une amélioration statistiquement significative de l'indice d'incapacité, calculé au questionnaire HAQ, des patients traités par l'ustekinumab à la dose de 45 mg ou de 90 mg, par comparaison avec les patients prenant le placebo. La proportion de patients dont l'indice s'améliore dans une mesure $\geq 0,3$ est plus grande dans les groupes de l'ustekinumab (45 mg et 90 mg) que dans le groupe du placebo (écart statistiquement significatif dans toutes les comparaisons).
- La proportion de patients manifestant une réponse PsARC est statistiquement plus grande dans les groupes de l'ustekinumab (45 mg et 90 mg) que dans le groupe du placebo à la semaine 24 dans l'étude PSUMMIT-1 et dans l'étude PSUMMIT-2 ($P < 0,001$).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'ustekinumab et le placebo quant à la proportion de patients en rémission selon l'indice d'activité de la maladie DAS 28 dans l'étude PSUMMIT-2, mais il y en a une dans l'étude PSUMMIT-1. À la semaine 24, la proportion de patients manifestant une réponse DAS est plus grande dans les groupes de l'ustekinumab (45 mg et 90 mg) que dans le groupe du placebo ($P < 0,001$) dans les deux études.
- On note une amélioration statistiquement significative du point de vue du sommaire de l'état physique du questionnaire SF-36 dans les groupes de l'ustekinumab (45 mg et 90 mg) par rapport au groupe sous placebo à la semaine 24. La seule amélioration statistiquement significative au sommaire de l'état mental est celle notée dans le groupe de l'ustekinumab à la dose de 90 mg, par rapport au groupe du placebo, dans l'étude PSUMMIT-1.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave va comme suit :
 - PSUMMIT-1 : ustekinumab 45 mg (2 %), ustekinumab 90 mg (2 %) et placebo (2 %).
 - PSUMMIT-2 : ustekinumab 45 mg (1 %), ustekinumab 90 mg (0 %) et placebo (5 %).
- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable va comme suit :
 - PSUMMIT-1 : ustekinumab 45 mg (41 %), ustekinumab 90 mg (44 %) et placebo (44 %).
 - PSUMMIT-2 : ustekinumab 45 mg (63 %), ustekinumab 90 mg (61 %) et placebo (55 %).
- La proportion de patients qui mettent un terme à leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables va comme suit :
 - PSUMMIT-1 : ustekinumab 45 mg (0.5 %), ustekinumab 90 mg (1 %) et placebo (2 %).
 - PSUMMIT-2 : ustekinumab 45 mg (2 %), ustekinumab 90 mg (2 %) et placebo (8 %).

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'ustekinumab et le placebo dans le traitement du rhumatisme psoriasique dans l'horizon temporel de la vie entière (52 ans). Chez les patients jamais traités auparavant par un anti-TNF α , l'analyse compare l'ustekinumab au golimumab, à l'infliximab, à l'adalimumab, à l'éta nercept et au placebo; chez les patients traités déjà par un anti-TNF α , elle compare l'ustekinumab au placebo. L'efficacité du traitement est établie en fonction des taux de réponse PsARC, PASI 50, PASI 75 et PASI 90. Dans l'analyse portant sur les patients jamais traités par un anti-TNF α , l'efficacité clinique comparative est fonction des données d'une comparaison mixte de traitements effectuée par le fabricant. Dans l'analyse portant sur les patients traités déjà par un anti-TNF α , l'efficacité clinique est déterminée d'après une analyse de sous-groupe de l'étude PSUMMIT-2. Selon le fabricant, le cout différentiel de l'année de vie pondérée par la qualité de l'ustekinumab par rapport au placebo est de 40 958 \$ chez le patient jamais traité par un anti-TNF α et de 46 962 \$ chez celui qui a été traité par un anti-TNF α auparavant. D'après la comparaison mixte de traitements du fabricant, l'ustekinumab est moins efficace que d'autres médicaments biologiques. Par conséquent, l'évaluation économique révèle que l'ustekinumab est dominé (moins efficace et plus couteux) par le golimumab et qu'il est moins efficace et moins couteux que l'infliximab, que l'adalimumab et que l'éta nercept.

Le PCEM relève certaines limites dans l'évaluation économique du fabricant. Celui-ci tient pour acquis que la qualité de vie du patient revient à ce qu'elle était au moment initial à la cessation du traitement, et la modélisation incorpore des données sur l'efficacité qui ne sont pas celles rapportées dans la comparaison mixte de traitements. Le PCEM a vérifié l'hypothèse du fabricant en corrigeant les données sur l'efficacité et constate que, tandis que la qualité de vie revient à un niveau correspondant à l'évolution naturelle de la maladie, le cout de l'année de vie pondérée par la qualité associé à l'ustekinumab par rapport au placebo grimpe à 73 082 \$ chez le patient jamais traité par un anti-TNF α et à 82 611 \$ chez le patient traité par un anti-TNF α auparavant.

L'ustekinumab (45 mg ou 90 mg les semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines; 19 903 \$ à 22 966 \$) coute plus cher que l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines; 19 249 \$), que le golimumab (50 mg tous les mois; 18 243 \$) et que le certolizumab pegol (400 mg les semaines 0, 2 et 4, puis 200 mg toutes les 2 semaines; 17 325 \$ à 19 318 \$); son cout est sensiblement le même que celui de l'éta nercept (50 mg une fois par semaine ou 25 mg deux fois par semaine; environ 20 200 \$); il coute moins cher que l'infliximab (5 mg/kg les semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines; 25 376 \$ à 31 232 \$ pour une personne de 70 kg).

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- La comparaison mixte de traitements présentée par le fabricant démontre que les taux de réponse obtenus avec l'ustekinumab sont toujours inférieurs à ceux associés aux anti-TNF α .

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence ou l'insuffisance de données probantes sur les aspects que voici :

- L'efficacité et l'innocuité à long terme de l'ustekinumab dans le traitement du rhumatisme psoriasique.

- Aucun essai clinique jusqu'ici ne compare l'ustekinumab à des anti-TNF α dans le traitement du rhumatisme psoriasique.
- Les études PSUMMIT-1 et PSUMMIT-2 ne sont pas conçues pour évaluer l'efficacité comparative de l'ustekinumab dans la prévention ou le ralentissement de la détérioration structurale causée par le rhumatisme psoriasique.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 17 septembre 2014

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

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

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

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels 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.