

## RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

### USTEKINUMAB

(Stelara<sup>MC</sup> – Janssen-Ortho Inc.)

**Indication : psoriasis chronique en plaques de gravité modérée ou élevée**

#### **Description :**

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie aux interleukines 12 et 23. Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement du psoriasis en plaques de gravité modéré ou élevée du candidat à la photothérapie ou au traitement systémique. La posologie recommandée est de 45 mg à deux reprises à intervalle de quatre semaines, puis aux 12 semaines. Si le poids du patient est supérieur à 100 kg, la dose sera de 90 mg.

#### **Présentation :**

L'ustekinumab, destiné à l'injection sous-cutanée, est une solution de 45 mg de médicament dans 0,5 mg de solution.

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande d'inscrire l'ustekinumab parmi les médicaments assurés dans le traitement du psoriasis grave incapacitant en fonction des critères suivants :

1. La surface totale corporelle atteinte dépasse 10 % et/ou le psoriasis couvre une partie importante du visage, des mains, des pieds ou des organes génitaux.
2. Le patient ne répond pas à la méthotrexate ou à la cyclosporine ou bien ces médicaments sont contre-indiqués dans son cas ou bien il a une intolérance.
3. Il ne répond pas à la photothérapie, il a une intolérance ou bien il ne peut pas y accéder.

La posologie initiale d'ustekinumab est de 45 mg aux semaines 0, 4 et 16. Après évaluation de la réponse, on administre une quatrième dose et, si le patient répond bien, on poursuit le traitement. Les critères potentiels de réponse pour définir une réponse sont la baisse de  $\geq 75$  % de index de surface et de sévérité du psoriasis (PASI), une baisse de  $\geq 50$  % du même index ou une amélioration de  $\geq 5$  points du DLQI, (Dermatology Life Quality Index, indice dermatologique de qualité de vie) ou une diminution importante des plaques de la surface corporelle atteinte et surtout du visage, des mains, des pieds ou des organes génitaux, qui sont des zones importantes.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

## **Motifs de la recommandation :**

1. Dans deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu, l'ustekinumab se traduit par des taux de réponse PASI 75 et PASI 100 statistiquement élevés et, comparé au placebo, il améliore les paramètres de la qualité de vie examinés. Dans un troisième ECR, il a produit des taux de réponse PASI 75 et PASI 100 statistiquement supérieurs à ceux de l'étanercept.
2. Deux ECR évaluent la réponse après la troisième dose, et les non-répondants ne vont pas plus loin dans l'essai. Les données des essais cliniques ne disent rien sur l'effet d'une quatrième dose du médicament sur les non-répondants.
3. À la dose d'entretien recommandée de 45 mg aux 12 semaines, le coût annuel du traitement par l'ustekinumab est comparable à celui de l'adalimumab et de l'étanercept.

## **Synthèse des constatations du Comité :**

Le Comité a examiné les résultats d'une étude méthodique englobant trois ECR (N=2 899) évaluant l'effet de l'ustekinumab dans le psoriasis chronique de gravité modérée ou élevée. Deux ECR à double insu, PHOENIX 1 et PHOENIX 2, comparent l'ustekinumab, à raison de 45 mg et de 90 mg, au placebo, tandis qu'un ECR de structure ouverte mais d'évaluation en aveugle, ACCEPT, compare l'ustekinumab, 45 mg et 90 mg, et l'étanercept, 50 mg. L'ustekinumab a été administré aux semaines 0 et 4, puis aux 12 semaines par la suite, alors que l'étanercept a été administré deux fois par semaine.

Les trois essais cliniques ont pour principal critère de jugement le nombre de personnes dont le score PASI diminue de  $\geq 75$  % après 12 semaines de traitement. Les essais PHOENIX évaluent la réponse aux trois doses d'ustekinumab après 28 semaines, et les non-répondants cessent alors le traitement. Les autres paramètres examinés sont la réponse PASI 100, l'évaluation globale du médecin et la qualité de vie.

Les trois essais cliniques comptent des patients traités auparavant par des biomédicaments (50 % dans l'essai PHOENIX 1, 40 % dans l'essai PHOENIX 2 et 20 % à 25 % dans l'essai ACCEPT). De 50 % à 60 % des participants des essais PHOENIX et tous les participants de l'essai ACCEPT présentent une réponse insuffisante, une intolérance ou une contre-indication à au moins un traitement médicamenteux systémique classique (méthotrexate, cyclosporine ou psoralène et rayons ultraviolet A).

Deux sont les patients à traiter (NNT) pour obtenir une réponse PASI 75 après 12 semaines, dans les essais cliniques PHOENIX et pour les deux doses d'ustekinumab comparés au placebo. Dans l'essai clinique ACCEPT, le NNT est de 10 avec 45 mg d'ustekinumab et de 6 avec 90 mg d'ustekinumab, par rapport à l'étanercept. Le nombre de participants avec un PASI de 100, ou ceux dont les lésions ont disparu ou presque misés selon l'évaluation globale du médecin est beaucoup plus élevé dans les groupes de l'ustekinumab que dans les groupes du placebo ou de l'étanercept. Les statistiques et les données cliniques montrent une amélioration importante du score DLQI dans les groupes ustekinumab, 45 mg ou 90 mg, que dans le groupe au placebo dans les essais PHOENIX 1 et PHOENIX 2.

L'essai PHOENIX 1 interrompt de façon aléatoire le traitement par l'ustekinumab chez certains participants entre la semaine 40 et la semaine 76. On constate que les participants présentent une réponse PASI de 75 après les 40 semaines de traitement. Ceux qui poursuivent ce traitement ont tendance à maintenir cette réponse. La différence avec les patients qui ont cessé le traitement est statistiquement significative.

Après 12 semaines de traitement, les taux d'effets indésirables graves et d'abandons pour cause d'effet indésirable sont semblables dans les groupes sous ustekinumab, les groupes sous étanercept et les groupes sous placebo. La durée des phases contrôlées par placebo ou par étanercept des essais cliniques est trop

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

brève pour évaluer les effets néfastes comparatifs à long terme de l'ustekinumab. Les effets indésirables graves observés durant 52 et 76 semaines dans les essais cliniques PHOENIX sont surtout des infections, des troubles cardiaques, des tumeurs malignes et des troubles neurologiques.

L'analyse coût-utilité du fabricant, qui compare 45 mg d'ustekinumab donné aux 12 semaines à 50 mg d'étanercept donné chaque semaine, se fonde sur les résultats de l'essai clinique ACCEPT, dont les bienfaits cliniques après 12 semaines de traitement sont extrapolés sur une période de 10 ans. Le fabricant en arrive à la conclusion que l'ustekinumab est moins coûteux (de 14 %) que l'étanercept. De plus, il constate que les QALY produites par l'ustekinumab sont légèrement supérieures (de 3 %) à celles produites par l'étanercept, malgré que l'importance clinique de ce gain soit incertaine. Le fabricant a demandé à ce que des résultats de l'analyse pharmacoéconomique de l'ustekinumab demeurent confidentiels conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments. Les résultats restent identiques même si les postulats de qualité de vie de référence, de taux d'abandons et de taux d'hospitalisation varient. Augmenter la dose (90 mg, par exemple) ou la fréquence d'administration (aux 8 semaines) haussera les coûts du traitement par l'ustekinumab, comparativement à l'étanercept (50 mg par semaine).

Au prix de 4 200 \$ le flacon et à raison de six doses par an, le coût annuel du traitement est de 25 200 \$ la première année, et de 16 800 \$ à 21 000 \$ les années suivantes (en supposant quatre ou cinq doses par an); ce coût est comparable à celui de l'étanercept (25 134 \$ la première année, 20 421 \$ par la suite) et à celui de l'adalimumab (18 574 \$ la première année, 17 887 \$ par la suite), tandis qu'il est inférieur à celui de l'infliximab (40 740 \$ la première année, 25 220 \$ par la suite) et supérieur à celui de l'aléfacept après la première année (29 976 \$ la première année, 14 988 \$ par la suite).

### **À souligner :**

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Dans les trois essais cliniques, la réponse à l'ustekinumab à la dose de 45 mg et à l'ustekinumab à la dose de 90 mg est du même ordre. Dans la phase randomisée d'augmentation de la dose des semaines 28 à 52 de l'essai clinique PHOENIX 2, la proportion des participants randomisés de nouveau dans les groupes de l'ustekinumab administré aux huit semaines et de l'ustekinumab administré aux 12 semaines qui présentent une réponse PASI est semblable (35 % et 32 %). Le Comité estime donc que rien de probant n'appuie le fait d'augmenter la dose ou la fréquence d'administration de l'ustekinumab, d'après son évaluation de la rentabilité.
3. Le Comité est préoccupé par l'absence de données contrôlées sur les effets néfastes à long terme d'un biomédicament dont le mécanisme d'action est nouveau. Il importe de soupeser les bienfaits et les effets néfastes potentiels, surtout devant le risque d'infections et de tumeurs malignes que comportent les biomédicaments immunomodulateurs.
4. Compte tenu du coût élevé des biomédicaments, on pourrait envisager d'étendre l'accès à la photothérapie dans les régions.
5. À la demande du fabricant, le présent document a été revu afin de supprimer l'information tenue pour confidentielle par lui, conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du PCEM.

### **Contexte :**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments couverts à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné et sur

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements médicamenteux, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM et ses motifs ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'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.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**