

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

RISANKIZUMAB (SKYRIZI — ABBVIE)

Indication : le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du risankizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Le traitement par le risankizumab devrait être cessé en l'absence de réponse thérapeutique en 16 semaines.
- Le coût du risankizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave.

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

Version : 1.0

Date de publication : Mai 2019

Longueur du rapport : 10 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.

RISANKIZUMAB (SKYRIZI — ABBVIE)

Indication : le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du risankizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement systémique ou à la photothérapie sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

- Le rembourser selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Le traitement par le risankizumab devrait être cessé en l'absence de réponse thérapeutique en 16 semaines.
- Le cout du risankizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le cout du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.

Motifs de la recommandation

1. Dans quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu, à double placebo, comparatifs avec placebo et traitement de référence (UltIMMA-1, N = 506, UltIMMA-2, N = 491, IMMhance, N = 507, et IMMvent, N = 605), le risankizumab produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique en ce qui a trait à la disparition des lésions selon l'indice de gravité et d'étendue du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 90) et de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) comparativement à un placebo, à l'ustékinumab et à l'adalimumab dans la période d'induction (16 semaines). Dans les essais UltIMMA-1 et UltIMMA-2, l'avantage du risankizumab sur l'ustékinumab du point de vue de la réponse PASI 90 se maintient durant 52 semaines. Dans l'essai IMMvent, ceux des patients qui n'ont pas répondu suffisamment à l'adalimumab durant la période d'induction et qui passent au risankizumab sont plus nombreux à manifester une réponse PASI 90 en 28 semaines que ceux qui poursuivent le traitement par l'adalimumab.
2. Les résultats de deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) qui font l'objet de la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS donnent à penser que les taux de réponse PASI 75 et PASI 90 avec le risankizumab sont comparables à ceux avec l'ixékizumab, avec le brodalumab et avec le guselkumab, et supérieurs aux taux de réponse au placebo, à l'aprémilast, à l'étanercept, à l'adalimumab, à l'ustékinumab, à l'infliximab et au sécukinumab dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave au cours d'une période d'induction à court terme (10 à 16 semaines). Toutefois, il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes entre le risankizumab et le guselkumab, l'autre inhibiteur de l'interleukine (IL) 23 offert sur le marché, ou les trois inhibiteurs de l'IL 17 offerts sur le marché (brodalumab, sécukinumab et ixékizumab). De plus, l'efficacité et l'innocuité relatives du risankizumab par rapport aux médicaments biologiques outre l'ustékinumab et l'adalimumab pendant une courte période d'induction demeurent inconnues. Enfin, les CTI n'évaluent pas la QVLS.
3. Au prix indiqué, le risankizumab n'est pas une option rentable au seuil de disposition à payer 50 000 \$ pour une année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). En raison de l'incertitude au sujet de l'efficacité du risankizumab comparativement à celle d'autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave et des limites de l'analyse cout/utilité, un prix supérieur à celui du médicament biologique le moins cher remboursé dans cette indication n'est pas justifié.

Considération sur la mise en œuvre

La réponse thérapeutique s'entend d'une réduction minimale de 75 % de l'indice PASI (réponse PASI 75) en 16 semaines.

Points de discussion

1. Y compris le risankizumab, l'on compte neuf médicaments biologiques d'usage autorisé dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave au Canada. Le risankizumab est le deuxième inhibiteur de l'IL 23 offert au Canada, le premier étant le guselkumab. Aucune donnée probante issue d'une comparaison directe ne soutient que le risankizumab est plus avantageux que le guselkumab. Selon les deux CTI évaluées dans le cadre de la revue systématique du PCEM, il n'y a pas de différence significative entre le risankizumab et le guselkumab pour ce qui est des réponses PASI 75 et PASI 90 dans une période d'induction à court terme allant de 10 à 16 semaines.
2. Il n'y a pas de données probantes comparatives sur le risankizumab par rapport à d'autres médicaments biologiques durant une période plus longue que 52 semaines. Le traitement du psoriasis en plaques est permanent, et l'efficacité et l'innocuité à long terme du risankizumab par rapport aux médicaments biologiques offerts actuellement dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave sont incertaines.
3. La réponse PASI 90 est le critère d'évaluation standard de la disparition des lésions chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave dans la pratique clinique au Canada. Toutefois, nous ne disposons pas de données probantes comparatives sur ce paramètre pour tous les médicaments biologiques en usage au pays. Dans les deux CTI qui font l'objet de la revue systématique, la réponse PASI 75 est le seul résultat clinique pertinent au sujet duquel il y a des données pour chacun des médicaments biologiques examinés et c'est en fonction de ce résultat que l'efficacité comparative a pu être évaluée.
4. Le CCEM estime que les résultats de l'analyse économique soumise par le fabricant sont incertains en raison de problèmes posés par la structure du modèle, notamment l'absence de données comparatives à long terme et l'incertitude quant aux taux de cessation à long terme. Le Comité souligne également le manque de transparence au sujet des véritables coûts des médicaments biologiques utilisés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave pour les régimes d'assurance médicaments.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du risankizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave chez l'adulte qui est admissible au traitement systémique ou à la photothérapie. Le risankizumab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 humanisé qui se lie sélectivement avec une haute affinité à la sous-unité p19 de la cytokine interleukine 23 humaine et inhibe la voie de signalisation de l'IL 23, y compris la libération de la cytokine pro-inflammatoire IL 17. Le risankizumab est offert en solution injectable dans une seringue préremplie à usage unique contenant 75 mg de risankizumab dans 0,83 ml (90 mg/ml). La posologie recommandée par Santé Canada est de 150 mg (deux injections de 75 mg) par la voie sous-cutanée les semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique de quatre essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur le risankizumab, deux CTI et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement du psoriasis en plaques et ceux de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

Résumé des observations de patients

Deux exposés de groupes de défense ont été soumis : l'un de l'Arthritis Consumer Experts (ACE), l'autre du Réseau canadien du psoriasis (RCP) en collaboration avec l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACP). L'information transmise provient de sondages et de discussions formelles et informelles. Les organismes n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer et n'ont pas reçu d'aide dans la préparation de leur exposé. Le RCP, l'ACPD et

l'ACP ont reçu un appui financier d'AbbVie dans les deux dernières années. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des intérêts de patients :

- Dans une proportion de 74 %, les répondants au sondage du RCP/ACPD/ACP qualifient leur maladie de « non maîtrisée ». Outre les symptômes physiques du psoriasis en plaques, les patients mentionnent des répercussions de la maladie sur la santé mentale et émotionnelle : sentiment de frustration, inquiétude, gêne, anxiété et dépression.
- Certains aspects du traitement sont abordés dans les deux exposés : passer d'un traitement à un autre, car le premier n'est plus efficace ou dans l'espoir que le nouveau traitement sera plus efficace, l'efficacité variable d'un patient à un autre et son corolaire : le souhait d'un plus grand nombre d'options de traitement, et les effets secondaires, différents d'un patient à un autre. Selon l'exposé de l'ACE, les patients sont préoccupés par les effets secondaires de l'utilisation à long terme des traitements offerts actuellement.
- Les patients souhaitent avoir à leur disposition d'autres options de traitement qui atténueraient ou élimineraient les symptômes, notamment le prurit, la desquamation, la douleur et le saignement, sans entraîner d'effets secondaires. La réponse thérapeutique varie d'un patient à un autre et ce qui est efficace pour un n'est pas forcément efficace pour un autre, même si les symptômes sont similaires. Si les options de traitement étaient plus nombreuses, le patient aurait un plus grand choix pour traiter la maladie. Dans l'exposé de l'ACE, les patients désirent un traitement efficace avec le risque le plus faible d'effets secondaires.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur quatre ECR de phase III : UltIMMA-1 (N = 506), UltIMMA-2 (N = 491), IMMhance (N = 507) et IMMvent (N = 605). Les quatre ont recruté des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave (surface corporelle atteinte ≥ 10 %, score PASI ≥ 12 et score à l'évaluation globale statique par le médecin [static Physician Global Assessment (sPGA)] ≥ 3 conformément aux critères d'inclusion des études, ce qui correspond aux définitions des degrés de gravité de la maladie utilisées dans les essais cliniques selon les lignes directrices canadiennes sur le traitement du psoriasis en plaques)¹. Les patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes parallèles de traitement à double insu et sont stratifiés en fonction du poids (≤ 100 kg et > 100 kg) et de l'exposition antérieure à des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale. Toutes les études sont des études canadiennes multicentriques.

- Les études UltIMMA-1 et UltIMMA-2 ont un devis identique; elles sont multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu, à double placébo et comparatives avec placébo et traitement de référence. La partie A (semaines 0 à 16) est une période de traitement à double insu de 16 semaines où les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 3:1:1 dans les groupes du risankizumab à raison de 150 mg en injection sous-cutanée (SC), de l'ustékinumab à raison de 45 mg SC pour les patients de 100 kg ou moins et de 90 mg SC pour les patients de plus de 100 kg, et du placébo en injection SC les semaines 0 et 4. À la partie B (semaines 16 à 52), les patients répartis dans le groupe du placébo à la partie A passent au risankizumab (150 mg toutes les 12 semaines), alors que les patients qui ont été répartis dans les groupes du risankizumab et de l'ustékinumab à la partie A poursuivent le même traitement (risankizumab toutes les 12 semaines ou ustékinumab les semaines 16, 20 et 40) jusqu'à la semaine 40, puis sont suivis jusqu'à la semaine 52. La proportion de patients présents au terme de la partie A et au terme de la partie B est respectivement de 98 % et de 95 %.
- L'essai clinique IMMhance est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et comparative avec placébo. À la partie A (semaines 0 à 16), les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 4:1 dans les groupes du risankizumab à raison de 150 mg et du placébo, administrés par injection SC les semaines 0 et 4 de cette période. Les patients qui à l'origine ont été répartis dans le groupe du risankizumab poursuivent ce traitement à raison d'une dose toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 28, qui marque le début de la partie B; à ce moment, tous les patients sont soumis à une évaluation de leur réponse au traitement par le risankizumab en fonction du score sPGA. Les patients au score de 0 (disparition des lésions) ou de 1 (disparition presque complète des lésions) la semaine 28 sont de nouveau répartis aléatoirement selon un rapport de 1:2 dans les groupes du risankizumab à raison de 150 mg et du placébo, administrés par injection SC toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 88. Après la semaine 32, les patients soumis à la seconde répartition aléatoire qui subissent une rechute passent au risankizumab administré sans insu. Dans cette étude, 98,6 % des patients achèvent la partie A et moins de 1 % de ceux-ci mettent un terme à leur participation à l'étude. La partie B est toujours en cours; 4,2 % des patients s'étaient retirés au moment de l'analyse intermédiaire (données collectées jusqu'au 1^{er} septembre 2017) dont les résultats font l'objet de la présente revue systématique.

- L'essai clinique IMMvent est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, comparative avec traitement de référence conçue pour comparer le risankizumab à l'adalimumab (partie A, semaines 0 à 16); à la partie B (semaines 16 à 44), les patients qui ne répondent pas bien à l'adalimumab passent au risankizumab et la comparaison s'effectue avec les patients qui poursuivent le traitement par l'adalimumab. À la partie A, les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du risankizumab (150 mg SC les semaines 0 et 4) et de l'adalimumab (80 mg SC à la répartition aléatoire et 40 mg à compter de la semaine 1 et toutes les deux semaines ensuite) jusqu'à la semaine 16. Les patients qui répondent bien à l'adalimumab poursuivent ce traitement, alors que ceux qui n'y répondent pas bien passent au risankizumab. Dans cette étude, 96,7 % des patients achèvent la partie A et tous les patients amorcent la partie B. La proportion de patients qui terminent la partie B va comme suit : 97,2 % des patients qui poursuivent le traitement par l'adalimumab, 89,5 % des patients qui passent de l'adalimumab au risankizumab (n'ont pas répondu au premier traitement) et 93,6 % des patients soumis à la seconde répartition aléatoire.

La principale limite des essais cliniques est leur durée. La période de 16 semaines est suffisante pour déterminer la réponse thérapeutique, mais comme le psoriasis est une maladie chronique qui devra être traitée de manière permanente, l'essai clinique qui s'étend sur 52 semaines n'est pas suffisamment long pour déterminer si le risankizumab est efficace et sûr à long terme. Il faudra des données à plus long terme pour établir l'efficacité et l'innocuité au long cours du risankizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. De plus, il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes entre le risankizumab et le guselkumab, l'autre inhibiteur de l'IL 23, et le brodalumab, le sécukinumab et l'ixékizumab, les trois inhibiteurs de l'IL 17.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : la QVLS mesurée au moyen de l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI pour Dermatology Life Quality Index) et la disparition des lésions en vertu de la réponse PASI 90 et du score sPGA. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans les quatre essais cliniques sont la réponse PASI 90 et le score sPGA de 0 (disparition) et de 1 (disparition presque complète) la semaine 16. La QVLS et la disparition des lésions sont particulièrement importantes pour les patients selon les commentaires transmis par les groupes de défenses des patients.

Efficacité

La proportion de patients dont l'indice DLQI est de 0 ou de 1 (c.-à-d. le psoriasis n'a aucune incidence dans la vie du patient) la semaine 16 est statistiquement plus grande dans les groupes du risankizumab que dans les groupes du placebo et de l'ustékinumab dans l'étude UItIMMA-1 (65,8 % versus 7,8 %; différence ajustée de 57,9; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 50,4 à 65,3; 65,8 % versus 43,0 %; différence ajustée de 23,0; IC à 95 % de 11,9 à 34,0; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons) et dans l'étude UItIMMA-2 (66,7 % versus 4,1 %; différence ajustée de 62,2; IC à 95 % de 55,5 à 68,9; 66,7 % versus 46,5 %, différence ajustée de 20,2, IC à 95 % de 9,1 à 31,4; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons); il en va de même comparativement au groupe du placebo dans l'étude IMMhance (65,4 % versus 3,0 %; différence ajustée de 62,1; IC à 95 % de 56,4 à 67,9; $P < 0,001$). Dans ces trois essais cliniques, le score DLQI de 0 ou de 1 la semaine 16 est un critère d'évaluation secondaire, et les résultats sont contrôlés pour tenir compte de la multiplicité. Dans l'étude IMMvent, les patients dont le score DLQI est de 0 la semaine 16 sont plus nombreux dans le groupe du risankizumab que dans le groupe de l'adalimumab (65,8 % versus 48,7 %; différence ajustée de 17,1; IC à 95 % de 9,3 à 24,8), mais cet indicateur de résultat n'est pas classé comme un critère d'évaluation secondaire et ne fait donc pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Dans les études UItIMMA-1 et UItIMMA-2, les patients du groupe du risankizumab semblent bénéficier de cette amélioration de la QVLS jusqu'à la semaine 52 à la partie B comparativement à ceux traités par l'ustékinumab. Même si le score DLQI ne fait pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique à la partie B des essais cliniques retenus pour les besoins de la présente revue, il est peu probable qu'une erreur de type 1 ait eu une incidence sur ces résultats au vu de l'ampleur de leur signification statistique.

L'effet thérapeutique du risankizumab sous les angles de la réponse PASI 90 et du score sPGA de disparition complète ou presque complète des lésions à la semaine 16 est d'environ 20 % supérieur à celui de l'ustékinumab ou de l'adalimumab dans chaque étude, ce qui est considéré comme étant important en pratique clinique selon le clinicien expert consulté par le PCEM. La proportion de patients de la population en intention de traiter qui manifeste une réponse PASI 90 la semaine 16 est statistiquement plus grande dans les groupes du risankizumab que dans les groupes du placebo et de l'ustékinumab dans l'étude UItIMMA-1 (75,3 % versus

4,9 %; différence ajustée de 70,3; IC à 95 % de 64,0 à 76,7; 75,3 % versus 42,0 %, différence ajustée de 33,5; IC à 95 % de 22,7 à 44,3; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons), dans l'étude UltIMMA-2 (74,8 % versus 2,0 %; différence ajustée de 72,5; IC à 95 % de 66,8 à 78,2; 74,8 % versus 47,5 %; différence ajustée de 27,6; IC à 95 % de 16,7 à 38,5; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons); que dans le groupe du placebo de l'étude IMMhance (73,2 % versus 2,0 %; différence ajustée de 70,8; IC à 95 % de 65,7 à 76,0; $P < 0,001$); que dans le groupe de l'adalimumab de l'étude IMMvent (72,4 % versus 47,4 %; différence ajustée de 24,9; IC à 95 % de 17,5 à 32,4; $P < 0,001$).

La proportion de patients qui manifestent une réponse PASI 90 la semaine 52 est statistiquement plus grande dans le groupe qui poursuit le traitement par le risankizumab que dans le groupe de l'ustékinumab tant dans l'étude UltIMMA-1 (81,9 % versus 44,0 %; différence ajustée de 38,3; IC à 95 % de 27,9 à 48,6; $P < 0,001$) que dans l'étude UltIMMA-2 (80,6 % versus 50,5 %; différence ajustée de 30,2; IC à 95 % de 19,6 à 40,9; $P < 0,001$). Dans l'étude IMMvent, le passage au risankizumab s'avère supérieur à la poursuite du traitement par l'adalimumab dans la population de patients répartis de manière aléatoire à nouveau pour ce qui est de la réponse PASI 90; 66,0 % des patients répartis à nouveau de manière aléatoire dans le groupe du risankizumab contre 21,4 % des patients qui poursuivent le traitement par l'adalimumab obtiennent un score PASI 90 la semaine 44 (différence ajustée de 45,0 %; IC à 95 % de 28,9 à 61,1; $P < 0,001$).

La proportion de patients au score PASI 75 la semaine 16 est plus grande dans le groupe du risankizumab que dans les groupes du placebo et de l'ustékinumab de l'étude UltIMMA-1 (89,1 % versus 8,8 %; différence ajustée de 80,2; IC à 95 % de 73,8 à 86,7; $P < 0,001$, et 89,1 % versus 76,0 %; différence ajustée de 13,3; IC à 95 % de 4,4 à 22,3; $P = 0,003$), et de l'étude UltIMMA-2 (90,8 % versus 6,1 %; différence ajustée de 84,7; IC à 95 % de 79,0 à 90,4; 90,8 % versus 69,7 %; différence ajustée de 21,2; IC à 95 % de 11,7 à 30,7; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons); il en va de même par rapport au groupe du placebo dans l'étude IMMhance (88,7 % versus 8,0 %; différence ajustée de 80,6; IC à 95 % de 74,5 à 86,6; $P < 0,001$) et par rapport au groupe de l'adalimumab dans l'étude IMMvent (90,7 % versus 71,7 %; différence ajustée de 18,9; IC à 95 % de 13,0 à 24,9; $P < 0,001$). La réponse PASI 75 la semaine 16 est un critère d'évaluation secondaire prévu au plan d'analyse hiérarchique dans les études IMMhance et IMMvent, mais il ne figure pas au plan d'analyse statistique hiérarchique des études UltIMMA-1 et UltIMMA-2, et les analyses statistiques dans ces essais ne font pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

La proportion de patients dont les lésions sont complètement ou presque disparues la semaine 16 selon l'évaluation sPGA est statistiquement plus grande dans le groupe du risankizumab que dans les groupes du placebo et de l'ustékinumab de l'étude UltIMMA-1 (87,8 % versus 7,8 %; différence ajustée de 79,9; IC à 95 % de 73,5 à 86,3; 87,8 % versus 63,0 %; différence ajustée de 25,1; IC à 95 % de 15,2 à 35,0; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons) et de l'étude UltIMMA-2 (83,7 % versus 5,1 %; différence ajustée de 78,5; IC à 95 % de 72,4 à 84,5; 83,7 % versus 61,6 %; différence ajustée de 22,3; IC à 95 % de 12,0 à 32,5; $P < 0,001$ dans les deux comparaisons); il en va de même comparativement au groupe du placebo de l'étude IMMhance (83,5 % versus 7,0 %; différence ajustée de 76,5; IC à 95 % de 70,4 à 82,5; $P < 0,001$) et au groupe de l'adalimumab de l'étude IMMvent (83,7 % versus 60 %; différence ajustée de 23,3; IC à 95 % de 16,6 à 30,1; $P < 0,001$).

Effets néfastes (innocuité)

Dans les essais cliniques UltIMMA-1 et UltIMMA-2, la proportion de patients subissant un événement indésirable (EI) est sensiblement la même ou légèrement moindre dans les groupes du risankizumab et de l'ustékinumab, et semblable à celle dans le groupe du placebo. Dans ces essais, les EI les plus fréquents dans les groupes du risankizumab et de l'ustékinumab sont l'infection des voies respiratoires supérieures (respectivement 12,5 % et 14,0 % dans l'étude UltIMMA-1; respectivement 10,9 % et 12,1 % dans l'étude UltIMMA-2) et l'infection respiratoire virale (respectivement 16,1 % et 22,0 % dans l'étude UltIMMA-1; respectivement 13,9 % et 20,2 % dans l'étude UltIMMA-2). Dans l'étude IMMhance, la proportion de patients subissant des EI est semblable dans les groupes du risankizumab et du placebo tout au long de l'étude, les EI les plus fréquents à la partie B chez les patients qui à la seconde répartition aléatoire poursuivent le traitement par le risankizumab et chez les patients qui passent au placebo sont l'infection des voies respiratoires supérieures (respectivement 10,8 % et 8,9 %) et l'infection respiratoire virale (respectivement 15,3 % et 16,4 %). Dans l'étude IMMvent, une proportion semblable de patients du groupe du risankizumab (55,8 %) et du groupe de l'adalimumab (56,9 %) subissent des EI durant la partie A, mais les EI sont plus fréquents chez les patients qui à la seconde répartition aléatoire sont affectés au groupe du risankizumab (75,5 %) que chez les patients qui à la seconde répartition aléatoire sont affectés au groupe de l'adalimumab (66,1 %) durant la partie B. Les EI les plus fréquents dans les groupes du risankizumab et

de l'adalimumab sont l'infection des voies respiratoires supérieures (respectivement 7,0 % et 3,9 %) et l'infection respiratoire virale (8,6 % et 7,9 %).

Dans les quatre essais cliniques retenus, les événements indésirables graves (EIG) sont rares, quels que soient la période et le groupe de traitement. Pas plus de deux patients dans chaque étude ont subi des EIG. Le taux d'abandon de traitement pour cause d'EI est bas dans tous les essais cliniques. Le traitement par le risankizumab ne semble pas accroître la mortalité, l'on dénombre sept décès dans les quatre essais cliniques (deux dans l'étude UltIMMA-2, deux dans l'étude IMMhance et trois dans l'étude IMMvent; il n'y a pas eu de décès dans l'étude UltIMMA-1).

Les effets néfastes notables d'intérêt ici sont les infections, les réactions au point d'injection, les réactions d'hypersensibilité, l'immunogénicité, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, les événements indésirables cardiovasculaires graves et les symptômes psychiatriques. Les infections fongiques sont plus fréquentes chez les patients traités par le risankizumab que chez les autres, mais aucun cas n'a été jugé grave. Les réactions au point d'injection et les réactions d'hypersensibilité sont rares dans les études et de même fréquence dans tous les groupes. Les événements indésirables cardiovasculaires graves et les symptômes psychiatriques sont rares, sans différence nette entre les groupes. Aucun des essais ne fait mention de l'incidence de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Comparaisons de traitements indirectes

Dans le cadre de sa revue systématique portant sur le risankizumab, le PCEM a résumé et évalué d'un œil critique deux CTI, une soumise par le fabricant, l'autre menée et publiée par l'Institute for Clinical and Economic Review. Les deux CTI procèdent à un ajustement pour tenir compte de la réponse placebo et leur exécution repose sur un modèle à effets aléatoires. Elles n'ont pas les mêmes critères d'inclusion. La CTI soumise par le fabricant exclut les études portant sur des médicaments ou des régimes thérapeutiques non recommandés par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), mais inclut les essais cliniques de phase II. La CTI de l'Institute for Clinical and Economic Review exclut les essais cliniques de phase II et les essais cliniques pilotes, mais fait abstraction des recommandations de NICE. Même si leur corpus de données probantes est différent, les deux CTI produisent des résultats similaires. Elles ont en commun une limite qui tient à l'absence d'échelle d'incohérence pour évaluer l'hypothèse sur la cohérence. De plus, même si la prise en compte d'une réponse placebo ajustée est courante dans les revues systématiques portant sur cette maladie, elle ne va pas sans limite ni hypothèses additionnelles, qui ne sont pas mises à l'épreuve ni comparées par des analyses de sensibilité de variables confusionnelles connues.

Les deux CTI en arrivent à des résultats semblables. Les résultats de la métaanalyse en réseau ajustée des deux CTI donnent à penser que, durant la période d'induction à court terme (10 à 16 semaines), la proportion de patients manifestant une réponse PASI 75 ou PASI 90 est significativement plus grande avec le risankizumab qu'avec le placebo, l'aprémilast, l'étanercept, l'adalimumab, l'ustékinumab, l'infliximab ou le sécukinumab dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave. Il n'y a pas de différence significative entre le risankizumab et l'ixékizumab, le brodalumab ou le guselkumab pour ce qui est de la réponse PASI 75 ou PASI 90. Ni l'une ni l'autre des CTI n'évaluent la QVLS. La CTI présentée par le fabricant fait état de paramètres d'innocuité : durant la période de traitement d'induction à court terme (10 à 16 semaines), la cote du risankizumab pour ce qui est de la survenue d'EI est significativement plus basse que celle du fumarate de diméthyle, de l'infliximab, du sécukinumab, de l'ixékizumab et du brodalumab, et la cote du risankizumab pour ce qui est des abandons de traitement pour cause d'EI est significativement plus basse que celle du placebo, de l'aprémilast à la dose de 30 mg, de l'adalimumab à la dose de 80 mg, du fumarate de diméthyle, de l'infliximab à raison de 5 mg/kg, de l'ixékizumab à la dose de 160 mg, du brodalumab à la dose de 210 mg ou du guselkumab à la dose de 100 mg. Il n'y a pas de différence significative entre le risankizumab et d'autres interventions pour ce qui est des EIG. Rien n'est certain quant à l'avantage du risankizumab sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement à long terme par rapport aux nouveaux médicaments biologiques.

Les principales limites de la CTI soumise par le fabricant tiennent à la période visée par la recherche documentaire (ne couvre pas les essais publiés après 2017), à la comparaison restreinte aux médicaments et aux doses recommandées par NICE, à l'absence d'analyses de sensibilité pour évaluer l'incidence de modificateurs de l'effet et à l'absence d'échelle d'incohérence pour déterminer si les données probantes directes et indirectes sont compatibles. Les principales limites de la CTI de l'Institute for Clinical and Economic Review sont l'exclusion d'ECR de phase II et d'ECR pilotes, l'absence de justification du caractère adapté du modèle, le fait de ne pas avoir appliqué plusieurs modèles pour choisir le mieux adapté, l'absence d'évaluation de l'incohérence, l'absence

d'analyses de sensibilité pour les études ayant des valeurs déviantes des modificateurs potentiels de l'effet et l'effet possible du regroupement de diverses doses du même médicament.

Cout et rapport cout/efficacité

Le risankizumab est offert en solution injectable dans une seringue préremplie à usage unique contenant 75 mg de risankizumab dans 0,83 ml (90 mg/ml). La posologie recommandée par Santé Canada est de 150 mg (deux injections de 75 mg) par la voie sous-cutanée les semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. Au prix indiqué par le fabricant, soit 2 467,50 \$ la seringue préremplie, le cout annuel du traitement par patient revient à 24 675 \$ la première année et à 21 385 \$ ensuite.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité fondée sur un modèle Markov de transition entre des états de santé, qui compare le risankizumab aux médicaments biologiques que voici remboursés au Canada dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave : adalimumab, brodalumab, étanercept, guselkumab, infliximab biosimilaire, ixékizumab, sécukinumab et ustékinumab. L'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada, s'inscrit dans l'horizon temporel de 10 ans et porte sur une population de patients correspondant à celle des essais cliniques. Le modèle comporte deux périodes : 1) la période d'induction de la réponse allant de l'instauration du traitement à la première évaluation de la maladie (10 à 16 semaines); 2) la période d'entretien. La réponse thérapeutique s'entend de la réponse PASI 75 ou plus. Après la période d'induction de la réponse, les patients qui n'ont pas manifesté une réponse minimale PASI 75 passent au traitement symptomatique optimal (TSO) (médicaments non biologiques). Durant la période d'entretien, les patients qui ont manifesté une réponse PASI 75 ou plus poursuivent leur traitement en demeurant dans le même état de santé (correspondant à leur score PASI), cessent le traitement ou décèdent. À l'arrêt du traitement, les patients reçoivent le TSO. Dans l'analyse de référence du fabricant, l'étanercept est le moins couteux et produit le moins d'AVAQ. Par rapport à l'étanercept, le brodalumab est le traitement le plus efficace, suivi du risankizumab. Le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) du brodalumab comparativement à l'étanercept est de 47 006 \$ l'AVAQ, alors que le RCUD du risankizumab comparativement au brodalumab est de 203 266 \$ l'AVAQ.

Voici les principales limites de l'analyse économique du fabricant selon l'ACMTS :

- Le fabricant postule que l'efficacité clinique des traitements au terme de la période à l'étude (10 à 16 semaines) persiste pendant 10 ans. La possibilité de la diminution de l'effet thérapeutique n'est pas prise en compte.
- Le fabricant applique des taux de cessation particuliers aux traitements dans la période allant de la semaine 16 au terme de l'horizon temporel du modèle (10 ans). Ces taux proviennent d'une CTI commandée par lui qui reprend des données probantes sur l'innocuité à court terme (de 10 à 16 semaines après la randomisation); ces données sont utilisées pour prévoir les taux de cessation à long terme, ce qui est inapproprié.
- Le plan de traitement du modèle économique ne correspond pas au plan de traitement dans la pratique clinique. Dans la pratique, le médecin augmentera la dose du médicament ou prescrira un autre médicament au patient qui cesse le traitement ou qui ne répond pas au traitement de première intention, il n'optera pas pour le TSO.
- Les couts associés au TSO sont estimés d'après la documentation, et ils sont formés d'un mélange de couts de la photothérapie et de couts de la pharmacothérapie (y compris des médicaments biologiques), ce qui ne correspond pas au TSO selon les hypothèses de la modélisation.
- Le cout unitaire des médicaments comparateurs provient de la Régie de l'assurance maladie du Québec, non pas de régimes d'assurance médicaments adhérent au PCEM de l'ACMTS.
- Selon le modèle, le traitement par le brodalumab nécessite des ressources particulières, soit des consultations infirmières additionnelles pour offrir du counseling au sujet des idées suicidaires. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS précise que ces consultations additionnelles ne sont pas courantes dans la pratique clinique.

Les analyses de l'ACMTS reposent sur les hypothèses que voici : même taux de cessation de traitement (20 %) pour tous les comparateurs, couts unitaires des médicaments tirés de la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario, élimination du cout des consultations additionnelles pour les patients traités par le brodalumab et exclusion des couts associés au TSO. D'après ces nouvelles hypothèses, le risankizumab est plus efficace et plus couteux que l'étanercept et le brodalumab, ce qui donne un RCUD de 2 370 521 \$ l'AVAQ pour le risankizumab comparativement au brodalumab. À la volonté de payer 50 000 \$ l'AVAQ, le prix du risankizumab devrait baisser d'au moins 26 % pour qu'il soit considéré comme étant rentable. L'ACMTS n'a pu

pallier les limites ayant trait à l'atténuation de l'effet thérapeutique et l'utilisation de séquences de traitement dans la pratique clinique; donc, la prudence est de mise dans l'interprétation du rapport cout/efficacité comparatif du risankizumab.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 mars 2019

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Référence

1. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Ottawa (ON): Canadian Dermatology Association; 2009: <https://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf>. Consulté le 27 février 2019.