

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

PROPIONATE D'HALOBÉTASOL ET TAZAROTÈNE (DUOBRII — BAUSCH HEALTH CANADA)

Indication : le psoriasis en plaques modéré ou grave

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de rembourser le propionate d'halobétasol et le tazarotène en association (PH/TAZ) dans l'atténuation des signes et symptômes du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient a reçu un diagnostic clinique de psoriasis en plaques et répond aux deux caractéristiques suivantes :
 - 1.1. score IGA (Investigator's Global Assessment, soit l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur) de 3 (modéré) ou 4 (grave);
 - 1.2. surface atteinte se prêtant à un traitement topique de 3 % à 12 % de la surface corporelle.
2. Le patient n'a pas obtenu de réponse suffisante à un corticostéroïde topique de puissance élevée et l'ajout d'un deuxième médicament topique serait approprié. Le patient correspondant au premier critère est réputé avoir eu une réponse insuffisante à un corticostéroïde topique de puissance élevée.

Critère d'arrêt

1. Le traitement doit cesser en l'absence de réponse thérapeutique après huit semaines. Une réponse se définit comme étant une amélioration au score IGA d'au moins deux points par rapport au score initial, ou un score de 0 ou 1 (disparition complète ou partielle des lésions psoriasiques).

Condition relative au prix

1. Le coût de l'association PH/TAZ pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du traitement par la combinaison topique la moins chère remboursée dans le traitement du psoriasis.

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

Version : 1.0

Date de publication : Octobre 2020

Longueur du rapport : 9 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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 lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

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.

PROPIONATE D'HALOBÉTASOL ET TAZAROTÈNE (DUOBRII — BAUSCH HEALTH CANADA)

Indication : le psoriasis en plaques modéré ou grave

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le propionate d'halobétasol et le tazarotène en association (PH/TAZ) dans l'atténuation des signes et symptômes du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient a reçu un diagnostic clinique de psoriasis en plaques et répond aux deux caractéristiques suivantes :
 - 1.1. score IGA (Investigator's Global Assessment, soit l'échelle d'évaluation globale de l'investigateur) de 3 (modéré) ou 4 (grave);
 - 1.2. surface atteinte se prêtant à un traitement topique de 3 % à 12 % de la surface corporelle.
2. Le patient n'a pas obtenu de réponse suffisante à un corticostéroïde topique de puissance élevée et l'ajout d'un deuxième médicament topique serait approprié. Le patient correspondant au premier critère est réputé avoir eu une réponse insuffisante à un corticostéroïde topique de puissance élevée.

Critères d'arrêt

1. Le traitement doit cesser en l'absence de réponse thérapeutique après huit semaines. Une réponse se définit comme étant une amélioration au score IGA d'au moins deux points par rapport au score initial, ou un score de 0 ou 1 (disparition complète ou partielle des lésions psoriasiques).

Condition relative au prix

1. Le coût de l'association PH/TAZ pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser celui du traitement par la combinaison topique la moins chère remboursée dans le traitement du psoriasis.

Motifs de la recommandation

1. Dans deux essais cliniques randomisés de phase III (les études 301 et 302) menés auprès de patients atteints de psoriasis en plaques ayant un score IGA de 3 (modéré) ou 4 (grave), une proportion statistiquement supérieure des patients recevant l'association PH/TAZ que de ceux recevant un véhicule (placébo) obtiennent une réponse thérapeutique (réussite du traitement) à la semaine 8. Une réponse thérapeutique se définit comme étant une amélioration au score IGA d'au moins deux points par rapport au score initial, ou un score de 0 (disparition complète des lésions psoriasiques) ou 1 (disparition partielle des lésions). Dans l'étude 301, 35,8 % des patients recevant l'association et 7,0 % des patients recevant le véhicule ont obtenu une réponse thérapeutique; dans l'étude 302, ces pourcentages sont respectivement de 45,3 % et de 12,5 %.
2. Il n'existe pas de données probantes de grande qualité comparant directement l'association PH/TAZ à d'autres traitements topiques contre le psoriasis en plaques. Les comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées par le promoteur se penchent sur l'effet relatif de traitements topiques par rapport à un véhicule, plutôt que par rapport à d'autres traitements actifs. Ainsi, le bénéfice potentiel de l'association PH/TAZ par rapport aux autres traitements topiques est éminemment incertain. Étant donné l'absence de données probantes comparant l'association PH/TAZ à d'autres traitements topiques, les critères d'instauration reposent sur des consultations avec des experts cliniques.
3. On ignore le rapport coût/efficacité de l'association PH/TAZ chez la population visée dans le contexte canadien. Au prix indiqué, l'association PH/TAZ coûte 200 \$ le tube de 100 g. Elle coûte donc plus cher que les comparateurs pertinents, notamment l'association calcipotriol à 50 µg/g et dipropionate de bétaméthasone à 0,5 mg/g (CAL/DB).

Points de discussion

- Aucune donnée probante ne prouve l'avantage thérapeutique de l'association PH/TAZ par rapport aux autres produits actuellement remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave; ainsi, cette association ne répond pas à un besoin non comblé.

- La qualité de vie liée à la santé (QVLS), un critère d'évaluation important pour les patients, est mesurée à titre exploratoire à l'aide de l'indice de qualité de vie en dermatologie (ou DLQI pour Dermatology Life Quality Index) dans les études 301 et 302. Cependant, aucune des deux études n'effectue une analyse statistique de cet indice; il est donc impossible de se prononcer quant à l'effet de l'association PH/TAZ sur la QVLS.
- Les études 301 et 302 évaluent la réponse au traitement après huit semaines, un délai trop court pour déterminer l'efficacité et l'innocuité à long terme d'un traitement contre une maladie chronique exigeant une prise en charge à vie comme le psoriasis en plaques. Ainsi, l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'association PH/TAZ demeurent incertaines.
- Le CCEM prend acte de l'incertitude minant la validité externe des études 301 et 302, notamment pour ce qui est des caractéristiques démographiques des patients, de la gravité de la maladie et de la place de l'association PH/TAZ dans le traitement. Il est peu probable que les résultats soient généralisables à l'ensemble des patients atteints de psoriasis en plaques dans la pratique clinique courante au Canada.
- L'association PH/TAZ est administrée en monothérapie dans les études 301 et 302; cependant, dans la pratique clinique, elle serait utilisée en appoint à un traitement systémique chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave. Il manque de données probantes appuyant le recours à l'association PH/TAZ en traitement d'appoint.
- Le Comité reconnaît que l'association PH/TAZ pourrait être utilisée chez les patients atteints de psoriasis léger ou modéré; toutefois, le produit n'est approuvé que dans le traitement des patients atteints de psoriasis modéré ou grave, dont certains pourraient répondre à un traitement efficace par un stéroïde topique de puissance élevée en monothérapie.

Contexte

L'association PH/TAZ a une indication approuvée par Santé Canada dans l'atténuation des signes et symptômes du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte. Il s'agit d'une association médicamenteuse comprenant un corticostéroïde de puissance très élevée (le PH, à 0,01 % m/m [masse pour masse]) et un promédicament de la classe des rétinoïdes (le TAZ, à 0,045 % m/m). On ne connaît pas avec certitude le mécanisme d'action des corticostéroïdes topiques. Ils pourraient susciter la production de protéines inhibitrices de la phospholipase A2, qui contrôlerait la biosynthèse de puissants médiateurs de l'inflammation, comme les prostaglandines et les leucotriènes en inhibant la libération de leur précurseur commun, l'acide arachidonique. En ce qui concerne le TAZ, bien que son mécanisme d'action dans le contexte du psoriasis ne soit pas parfaitement défini, il semble jouer un rôle dans la réduction de la prolifération cellulaire et de l'hyperplasie, la réduction des marqueurs inflammatoires et l'inhibition d'éléments des squames psoriasiques. L'association PH/TAZ se trouve en lotion topique, et la posologie approuvée par Santé Canada est une fine couche sur la zone touchée une fois par jour.

Historique de l'examen du médicament

L'association PH/TAZ a déjà été présentée à l'ACMTS, mais la demande a été retirée par le promoteur en février 2019.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique de deux essais cliniques randomisés (ECR) menés en double insu sur l'association PH/TAZ, une CTI présentée par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte les commentaires de cliniciens experts dans le traitement du psoriasis en plaques et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, soit le Réseau canadien du psoriasis (RCP), l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP), ont présenté un exposé collectif d'observations des patients. Les points de vue des patients ont été recueillis à l'aide de trois enquêtes, qui ont été diffusées au moyen de listes de membres, des réseaux sociaux, du site Web du RCP et de bulletins, ainsi qu'à l'aide d'une enquête menée antérieurement sur le psoriasis et du rapport connexe. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- L'incidence du psoriasis en plaques sur la vie des patients dépend de la gravité de la maladie, de sa progression, de la perception du patient à son égard et de l'efficacité des traitements. Les groupes de défense des intérêts des patients insistent sur l'importance primordiale d'un accès à différents traitements sécuritaires, efficaces et abordables. Ils soulignent en outre que, à l'heure actuelle, beaucoup de patients ont des symptômes mal contrôlés et qu'il faudrait de meilleurs traitements contre le prurit, la rougeur, les squames et d'autres symptômes. Cependant, ce que les patients veulent ultimement, c'est un remède contre le psoriasis en plaques.
- Les groupes de patients expliquent que le psoriasis en plaques a d'importantes répercussions sur la qualité de vie. Des patients confient avoir des problèmes d'estime de soi, souffrir de symptômes dépressifs et éviter les activités sociales.
- Les patients déplorent divers problèmes associés aux traitements topiques actuellement offerts : effets secondaires, incommodité, cout élevé et inefficacité après une utilisation prolongée.
- Les patients souhaitent un nouveau traitement qui soit plus efficace contre les squames, le prurit, les rougeurs, la sensation de brûlure, les saignements, les douleurs articulaires et les douleurs en général, et qui réduise le fardeau affectif de la maladie, notamment les symptômes dépressif et anxieux et la stigmatisation. De plus, les patients veulent un traitement qui fasse effet sur tous leurs symptômes, ou encore un remède.

Essais cliniques

La revue systématique se penche sur deux essais cliniques randomisés de devis identique, comparatifs contre véhicule, menés en parallèle et en double insu auprès de patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave. L'étude 301 (N = 203) et l'étude 302 (N = 215) portent sur des adultes ayant un score IGA de 3 ou 4. Les patients devaient présenter une zone corporelle de psoriasis en plaques se prêtant à un traitement topique couvrant de 3 % à 12 % de la surface corporelle, et une lésion cible d'une aire de 16 cm² à 100 cm². Les patients étaient exclus s'ils avaient déjà reçu un traitement contre le psoriasis en plaques auquel ils n'avaient pas répondu ou s'ils avaient reçu un traitement dans un certain délai. L'utilisation de la photothérapie, de la photochimiothérapie ou d'un traitement systémique non biologique dans les quatre semaines précédant le début de l'étude de même que l'utilisation de médicaments biologiques ayant un effet sur le psoriasis dans les trois mois de l'étude étaient également des critères d'exclusion. Les patients ont subi une répartition aléatoire selon un ratio de 2:1 dans deux groupes, le premier recevant l'association PH/TAZ, et le second, une lotion véhicule, une fois par jour durant huit semaines en monothérapie. Les taux globaux d'abandon de l'étude étaient semblables d'un groupe à l'autre et d'une étude à l'autre (PH/TAZ contre véhicule : 17,0 % contre 16,2 % dans l'étude 301, et 14,9 % contre 17,6 % dans l'étude 302).

Les principales limites sont l'absence de données probantes comparatives et de données à long terme, et la faible généralisabilité des résultats en raison de la population de patients.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est penché sur la QVLS et la disparition des lésions. Le critère d'évaluation principal des deux études est la réponse au traitement (réussite du traitement), qui se définit comme étant une amélioration au score IGA d'au moins deux points par rapport au score initial, ou un score de 0 ou 1 (disparition complète ou partielle des lésions psoriasiques) après huit semaines. Les critères d'évaluation secondaires sont la réussite d'après le score IGA après 12, 6, 4 et 2 semaines.

- La QVLS est évaluée à titre exploratoire dans les deux études au moyen du DLQI. Le DLQI est un questionnaire autodéclaré en 10 points abordant six domaines : symptômes et sensations, activités quotidiennes, loisirs, travail et école, relations interpersonnelles, et dérangement associé au traitement. Une échelle de Likert en quatre points est utilisée pour mesurer l'effet qu'a eu l'affection sur la vie du patient au cours de la semaine précédente; les réponses « pas du tout » ou « ne s'applique pas » valent zéro, « un peu » vaut un, « beaucoup » vaut deux, et « énormément » vaut trois. Le DLQI général est un score numérique représentant la somme des 10 points, pour une valeur pouvant aller de 0 à 30, un faible score reflétant une bonne QVLS. Des données probantes appuient la validité, la fiabilité et la sensibilité de cet outil dans le contexte du psoriasis. La différence minimale d'importance au sein des groupes se trouve entre 2,2 et 6,9.
- Le score IGA est une mesure subjective des signes cliniques de psoriasis; les deux essais utilisent une version statique en cinq points. Le score IGA est produit à partir d'une évaluation de différents aspects des lésions psoriasiques, soit l'érythème, l'épaisseur et les squames, selon une échelle ordinale allant de 0 à 4. On fait ensuite la moyenne des trois scores (pondération égale : [érythème + épaisseur + squames]/3) de chaque lésion pour avoir une estimation de la gravité de la maladie chez le patient à un moment donné. Le résultat, le score IGA, reflète la gravité du psoriasis : zéro (aucune lésion), un (presque aucune lésion), deux (léger), trois (modéré) ou quatre (grave). Aucune étude ne s'est penchée sur la validité, la fiabilité et la sensibilité de

l'échelle en cinq points utilisée dans les deux essais. Toutefois, l'échelle en six points du score IGA a été validée pour ce qui est de la fiabilité et de la validité. Aucune différence minimale d'importance n'a été repérée dans la documentation scientifique dans le contexte du psoriasis.

- La surface corporelle sert à déterminer l'ampleur du psoriasis chez un patient. Dans les essais sur l'association PH/TAZ, on utilise la règle du un pour cent, selon laquelle la paume de la main représente environ 1 % de la surface corporelle d'une personne. Dans les essais, le calcul ne tient pas compte de la surface du visage, du cuir chevelu, des paumes, des plantes de pieds, des aisselles et d'autres zones intertrigineuses. Il est généralement admis qu'une surface corporelle atteinte de 0 % à 3 % correspond à une atteinte légère, une surface atteinte de 3 % à 10 % est une atteinte modérée, et une surface de 10 % ou plus reflète une atteinte importante. Aucune donnée probante sur une différence minimale d'importance n'est repérée dans la documentation pour ce qui est de la diminution de la surface touchée chez les patients atteints de psoriasis. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS aux fins de cet examen, une réduction du tiers est cliniquement importante pour les patients.

Efficacité

La QVLS est un résultat important pour les patients; elle est évaluée à titre exploratoire à l'aide du score DLQI. À la semaine 8 (fin du traitement), le score DLQI des patients de l'étude 301 a [REDACTED] [REDACTED] dans les groupes recevant l'association PH/TAZ et le véhicule, respectivement. Dans l'étude 302, le changement moyen par rapport au début de l'étude pour ce qui est du score DLQI est de [REDACTED] chez les patients recevant l'association et le véhicule. En l'absence d'analyse statistique en bonne et due forme et de comparaison entre les groupes, on ne peut tirer de conclusion sur l'effet de l'association PH/TAZ sur la QVLS.

Le critère d'évaluation principal des deux études est la réponse thérapeutique (réussite du traitement) à la semaine 8 selon le score IGA. Dans l'étude 301, 35,8 % des patients recevant l'association et 7,0 % des patients recevant le véhicule ont obtenu une réponse thérapeutique à la semaine 8; dans l'étude 302, ces pourcentages sont respectivement de 45,3 % et de 12,5 %. Dans les deux essais, la différence entre le groupe recevant l'association PH/TAZ et celui recevant le véhicule pour ce qui est de la proportion de patients répondant au traitement ($P < 0,001$) est en faveur de l'association. La réussite du traitement d'après le score IGA est aussi évaluée aux semaines 12, 6, 4 et 2 à titre de critère d'évaluation secondaire; les mesures ont été analysées à l'aide d'un processus de contrôle séquentiel dans cet ordre. La différence entre les groupes quant à la proportion de patients répondant au traitement avantage l'association PH/TAZ ($P < 0,05$) aux semaines 12, 6 et 4 dans les deux études.

Les deux études font une analyse descriptive par sous-groupes de la réussite du traitement d'après les scores IGA à la semaine 8 en fonction de la gravité de la maladie au début de l'étude. La proportion de patients répondants à la semaine 8 est plus grande dans les groupes recevant l'association PH/TAZ que dans les groupes recevant le véhicule chez les patients qui avaient une affection modérée au départ et chez ceux ayant une affection grave. Ces résultats par sous-groupes concordent avec l'analyse principale; toutefois, comme les analyses par sous-groupes n'étaient pas formellement établies au préalable, on ne peut en tirer de conclusions fermes. Ces analyses sont en outre limitées par la taille des échantillons : dans les deux essais, moins de 20 % de la population totale fait partie de l'analyse par sous-groupes des patients ayant une maladie grave.

La surface corporelle est étudiée à titre de critère d'évaluation exploratoire dans les deux essais, et seules des statistiques descriptives sont présentées. Au début de l'étude 301, le pourcentage moyen de surface corporelle touchée par le psoriasis est de [REDACTED] dans le groupe de l'association PH/TAZ et de [REDACTED] dans le groupe du véhicule. À la semaine 8, ces pourcentages sont de [REDACTED] dans le groupe expérimental et de [REDACTED] dans le groupe témoin; on a donc un changement de 32,8 % (ÉT = 40,8 %) et de 2,3 % (ÉT = 83,0 %). En ce qui concerne l'étude 302, au départ, le pourcentage moyen de surface corporelle touchée est de [REDACTED] dans le groupe de l'association PH/TAZ et de [REDACTED] dans le groupe du véhicule. Ces pourcentages sont de [REDACTED] et de [REDACTED] à la semaine 8; le changement est donc de 42,5 % (ÉT = 37,7 %) et de 8,3 % (ÉT = 27,2 %).

Effets néfastes (innocuité)

- Globalement, les événements indésirables sont plus fréquents dans le groupe recevant l'association PH/TAZ que dans celui recevant le véhicule, et ce, dans l'étude 301 (36,8 % contre 19,4 %, respectivement) comme dans l'étude 302 (35,0 % contre 23,3 %). L'évènement indésirable le plus souvent signalé dans les deux études est la dermatite de contact, survenant chez les patients recevant l'association médicamenteuse seulement (5,3 % dans l'étude 301 et 9,5 % dans l'étude 302).

- En tout, 7,5 % des patients du groupe recevant l'association PH/TAZ et aucun patient du groupe recevant le véhicule se sont retirés de l'étude en raison d'un évènement indésirable dans l'étude 301. Dans l'étude 302, ce sont 5,1 % des patients recevant l'association et 6,8 % de ceux recevant le véhicule qui se sont retirés en raison d'un évènement indésirable.
- Dans l'étude 301, des évènements indésirables graves (EIG) sont signalés chez trois patients (2,3 %) du groupe de l'association PH/TAZ et chez zéro patient du groupe du véhicule. Aucun EIG n'est survenu chez plus d'un patient. Aucun EIG n'a été signalé dans l'étude 302, et aucun patient n'est décédé dans l'une ou l'autre des études.
- Le prurit, l'atrophie cutanée, la folliculite, la sensation de brûlure, l'irritation cutanée, les réactions d'hypersensibilité, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et une grave sécheresse sont les effets néfastes notables inclus au protocole d'examen de l'ACMTS. Le prurit est l'effet néfaste le plus courant. Dans l'étude 301, cet effet est signalé chez 3,0 % des patients recevant l'association PH/TAZ et chez aucun de ceux recevant le véhicule; dans l'étude 302, il est signalé respectivement chez 2,9 % et chez 5,5 % des patients. Les autres effets néfastes notables sont rares, ne touchant pas plus de 3,0 % des patients d'un groupe.

Comparaisons de traitements indirectes

Une CTI a été fournie par le promoteur. Il s'agit d'une revue systématique suivie d'une métaanalyse en réseau (MR) comparant l'association PH/TAZ aux autres traitements topiques en usage au Canada chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave. Étaient admises dans cette revue les études portant sur des adultes atteints de psoriasis en plaque léger, modéré ou grave, notamment du cuir chevelu. Si une étude acceptait divers degrés de gravité, les patients atteints de psoriasis en plaques léger devaient représenter moins de 30 % de la population totale. La MR se penche sur l'information de la revue systématique, plus précisément sur les données probantes concernant les patients atteints d'une forme modérée ou grave de la maladie. Il a été décidé au préalable que tous les comparateurs seraient regroupés par catégorie. Les corticostéroïdes sont regroupés en fonction de leur puissance, et des véhicules sont utilisés à titre de référence. La MR suit une approche bayésienne et des modèles à effets fixes et à effets aléatoires. Son seul critère d'évaluation est la réussite du traitement à la semaine 8, suivant la définition utilisée dans les études 301 et 302.

Quatorze essais cliniques randomisés satisfont les critères d'inclusion de la MR. Selon les résultats des études, après huit semaines de traitement, l'association PH/TAZ de même que la combinaison dipropionate de bétaméthasone et analogue de la vitamine D (DB/AVD) sont supérieures au véhicule pour ce qui est de la réussite du traitement, le risque relatif étant de 4,72 (intervalle de crédibilité à 95 % de 3,44 à 6,27) pour l'association PH/TAZ par rapport au véhicule, et de 4,37 (intervalle de crédibilité à 95 % de 3,31 à 5,72) pour la combinaison DB/AVD par rapport au véhicule. Cependant, il n'y a pas de différence claire entre l'association PH/TAZ et la combinaison DB/AVD. Dans cette MR, les comparaisons indirectes examinent l'effet relatif de traitements topiques actifs par rapport à un véhicule, plutôt qu'entre traitements actifs. Il est donc difficile de tirer des conclusions de la comparaison entre l'association PH/TAZ et d'autres comparateurs actifs. La MR présentée par le promoteur ne traite pas de l'innocuité. Elle comporte plusieurs limites : l'impossibilité d'évaluer de façon exhaustive l'hétérogénéité clinique entre les études retenues et les implications sur les résultats des études, l'impossibilité d'effectuer des analyses par sous-groupes pour explorer l'effet relatif des traitements topiques selon diverses caractéristiques, l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme des traitements topiques à l'étude et la faible généralisabilité des résultats en raison de la population de patients.

Cout et rapport cout/efficacité

L'association PH/TAZ se vend en tube de 100 g de lotion à 0,01 % p/p de propionate d'halobétasol et 0,045 % p/p de tazarotène, au prix indiqué par le promoteur de 200 \$ l'unité. La posologie recommandée chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques modéré ou grave est d'appliquer la lotion à la zone touchée une fois par jour.

Le promoteur présente une analyse cout/utilité pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave qui ont une poussée psoriasique et sont admissibles au traitement topique. L'association PH/TAZ est comparée à l'association CAL/DB, à un corticostéroïde de puissance très élevée et au TAZ. Le promoteur propose un modèle de Markov à quatre états, soit « poussée psoriasique initiale », « réponse au traitement topique », « nouvelle poussée psoriasique » et « absence de réponse ». On présume que les patients commencent dans l'état de poussée initiale, entament un traitement topique, puis passent d'un état à l'autre selon des cycles de huit semaines. La réponse thérapeutique est définie comme étant un score IGA de 0 ou de 1, soit une disparition complète ou partielle des lésions; les patients obtenant ce score passent à l'état de réponse au traitement et poursuivent le traitement. Ceux qui n'obtiennent pas un score satisfaisant passent à l'état d'absence de réponse, cessent le traitement topique et reçoivent un traitement systémique ou biologique. Les patients dans l'état de réponse au traitement peuvent connaître une rechute.

L'analyse de référence du promoteur ne traite pas de mortalité ou d'évènements indésirables. La réponse à l'échelle IGA est inspirée de la CTI du promoteur, qui comprend les études 301 et 302 du promoteur. On présume que la probabilité de rechute est la même, quel que soit le traitement; cette probabilité est tirée d'un essai canadien comparant un gel CAL/DB à une pommade au tacalcitol et à un gel véhicule. Les coefficients d'utilité de santé sont tirés d'une analyse d'utilité menée à posteriori sur les valeurs au questionnaire EuroQol à cinq dimensions chez la population de l'essai PSO-ABLE, une étude menée en 2014 et 2015 auprès de patients adultes atteints de psoriasis modéré ou grave de France, du Royaume-Uni et des États-Unis.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Les données probantes cliniques sous-jacentes, tirées des études 301 et 302, pourraient être biaisées à l'avantage de l'association PH/TAZ en raison des limites soulignées dans l'examen clinique de l'ACMTS. L'efficacité clinique comparative de l'association et des traitements topiques actifs tirée de la CTI est incertaine.
- Le modèle ne prévoit qu'un parcours clinique, soit l'utilisation d'un seul traitement topique en monothérapie, suivie du passage à un traitement systémique ou biologique. Ce parcours pourrait ne pas refléter celui des patients atteints de formes modérée ou grave de la maladie, qui recevraient plus vraisemblablement l'association PH/TAZ selon l'indication proposée (en même temps qu'un traitement systémique ou biologique). De plus, le modèle ne tient pas compte d'éventuels arrêts de traitement survenant avant huit semaines ni des possibles réductions posologiques associées à une rémission de la poussée.
- L'analyse présentée omet certains comparateurs pertinents, comme la photothérapie, le propionate de clobétasol et l'association CAL/DB en mousse.
- La validité des coefficients d'utilité de santé auxquels a eu recours le promoteur est limitée.
- L'analyse ne tient pas compte des pertes associées aux médicaments inutilisés après un arrêt de traitement, de sorte que les coûts totaux sont sous-estimés pour tous les comparateurs.

L'ACMTS a mené sa propre analyse, dans laquelle elle limite l'utilité de santé à la valeur maximale observée au Canada et présume que les patients dans l'état de non-réponse passent autant de temps dans les états de la poussée initiale et de la réponse au traitement. Cependant, l'ACMTS n'a pu pallier toutes les limites relevées. Elle estime que l'association PH/TAZ a un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 85 670 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ; 0,0004 AVAQ de plus; environ quatre heures ajustées en fonction de la qualité; cout différentiel de 37 \$) comparativement à l'association CAL/DB. Tous les autres comparateurs sont dominés par l'association CAL/DB. Au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, la probabilité que l'association PH/TAZ soit le traitement optimal est de 46 %. Cette estimation du rapport cout/efficacité pourrait correspondre davantage aux patients ayant une maladie légère qu'à ceux de l'indication proposée qui sont admissibles à un traitement topique en monothérapie et n'ont pas accès à la photothérapie. Les analyses de scénario menées par l'ACMTS laissent entendre que les résultats seraient sensibles aux paramètres des données d'entrée (surtout les coefficients d'utilité, le taux de rechute et la surface corporelle moyenne), le RCUD allant de 23 911 \$ l'AVAQ gagnée pour la comparaison entre l'association PH/TAZ et l'association CAL/DB, à un scénario dans lequel PH/TAZ est dominé par (plus coûteux et moins efficace) CAL/DB.

Étant donné la vaste étendue des résultats possibles quant au rapport cout/efficacité, l'efficacité comparative incertaine de l'association PH/TAZ et d'autres limites importantes que l'ACMTS n'a pas pu pallier dans le modèle du promoteur, les résultats de l'analyse de l'ACMTS doivent être interprétés avec prudence.

Réunion du 17 juin 2020 (premier examen)

Membres du CCEM

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

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 21 octobre 2020 (reconsidération)

Membres du CCEM

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

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.