

STELARA^{MC} – Psoriasis en plaques

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Stelara

Dénomination commune : Ustekinumab

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Seringue

Teneurs : 45 mg/0,5 ml et 90 mg/1 ml

Avis de refus de modification d'une indication reconnue aux listes de médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas modifier l'indication reconnue de Stelara^{MC} sur les listes de médicaments pour l'intensification de la posologie pour le traitement de la forme grave du psoriasis en plaques chronique, à moins que les conditions suivantes soient respectées, et ce, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, une indication reconnue est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de Stelara^{MC} acceptable.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique :
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle de gravité du psoriasis (PASI) ou de plaques importantes au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;
et
 - en présence d'un score égal ou supérieur à 15 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
et
 - lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
et
 - lorsqu'un traitement avec 2 agents de rémission, utilisés en concomitance ou non, pendant au moins 3 mois chacun, n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie. À moins d'intolérance ou de contre-indications sérieuses, ces 2 agents doivent être :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- le méthotrexate à la dose de 15 mg ou plus par semaine;
ou
- la cyclosporine à la dose de 3 mg/kg ou plus par jour;
ou
- l'acitrétine à la dose de 25 mg ou plus par jour.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 5 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une amélioration d'au moins 75 % du score PASI;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI;
ou
- une amélioration significative des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 6 mois.

Les autorisations pour l'ustekinumab sont données pour une dose de 45 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines. Une dose de 90 mg peut être autorisée pour les personnes dont le poids corporel est supérieur à 100 kg.

Toutefois, une intensification de la fréquence d'administration toutes les 8 semaines peut être autorisée, après au moins 6 mois de traitement toutes les 12 semaines, chez les personnes qui présentent une réponse partielle à l'ustekinumab, définie par une amélioration du score PASI d'au moins 50 % et d'au plus 75 %. L'autorisation sera donnée pour une période maximale de 6 mois. Après quoi, le médecin devra démontrer les bénéfices cliniques obtenus à cette posologie selon les conditions énumérées précédemment. Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 6 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la bioactivité des interleukines humaines IL-12 et IL-23. Il est indiqué notamment « dans le traitement du psoriasis en plaques chronique de sévérité modérée ou élevée chez les patients adultes qui sont candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique ». Actuellement, il est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes pour le traitement de la forme grave du psoriasis en plaques chronique à raison d'une dose d'entretien toutes les 12 semaines. D'autres agents biologiques, en l'occurrence l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}) et l'infliximab

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

(Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) sont inscrits aux listes, sous certaines conditions, pour le traitement du psoriasis en plaques.

Le fabricant demande une modification de l'indication reconnue pour permettre une utilisation toutes les 8 semaines chez les adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate à l'ustekinumab à une dose d'entretien toutes les 12 semaines. Il s'agit de la deuxième demande de modification de cette indication reconnue de Stelara^{MC} à l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

- Octobre 2009 [Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception](#)
- Octobre 2013 [Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception - Nouvelle teneur](#)
- Octobre 2014 [Modification d'une indication reconnue - Médicament d'exception – Avis de refus](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, la valeur thérapeutique d'une intensification de la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines a été reconnue. L'évaluation était principalement basée sur les phases de prolongation de 3 ans et de 5 ans de l'étude PHOENIX 1 (Kimball 2012 et 2013). Rappelons que PHOENIX 1 est un essai multicentrique de phase III, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ustekinumab chez des personnes atteintes de psoriasis en plaques chronique, modéré ou grave, par rapport à un placebo (Leonardi 2008). L'efficacité a notamment été mesurée par la diminution du score *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et les patients qui présentaient une réponse partielle pouvaient recevoir l'ustekinumab toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 244. La réponse partielle était définie comme étant un score PASI égal ou supérieur à 50, mais inférieur à 75 à la semaine 28 ou un score PASI inférieur à 75 à la semaine 40. Les résultats montrent que 26 % des patients ont présenté une réponse partielle aux semaines 28 et 40. De ceux-ci, environ 50 % ont obtenu un score PASI 75, soit une diminution du score d'au moins 75 % par rapport au début du traitement, à la semaine 60 et cette réponse s'est maintenue jusqu'à la semaine 244. Bien que l'INESSS reconnaisse le bénéfice d'intensifier la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines chez les patients qui ont une réponse partielle après au moins 28 semaines de traitement, il ne peut en apprécier l'ampleur en raison de l'absence d'un groupe comparateur dans la phase de prolongation. Enfin, la fréquence des effets indésirables et celle associée aux infections avaient été jugées comparables avant et après l'intensification toutes les 8 semaines.

Dans les présents travaux, aucune nouvelle donnée clinique ne s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Besoin de santé

La majorité des patients atteints de psoriasis en plaques chronique, modéré ou grave, obtiennent une réponse avec l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines. Toutefois, certains d'entre eux n'obtiennent qu'une réponse partielle. De l'avis des experts consultés, ces derniers tendent à avoir une maladie plus grave, une présence plus importante d'arthrite psoriasique, une réponse inadéquate à au moins un agent biologique ou un poids corporel plus élevé. Ainsi, l'intensification toutes les 8 semaines de l'ustekinumab chez les répondants

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

partiels après au moins 28 semaines de traitement administré toutes les 12 semaines peut représenter une option additionnelle pour traiter le psoriasis en plaques. De plus, ce schéma d'administration permet de retarder l'usage d'autres agents biologiques et pourrait combler un besoin de santé pour certains patients.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement avec l'ustekinumab, administré toutes les 12 semaines, s'élève à 21 559 \$ pour chacune des 2 premières années. Lorsque la fréquence est augmentée à toutes les 8 semaines, le coût de traitement est alors de 25 870 \$ pour la première année et il s'élève à 30 182 \$ pour la deuxième. Pour la première année, le coût de traitement est inférieur à celui de Remicade^{MC}, qui est de 30 080 \$, mais supérieur à celui des autres agents biologiques, qui varie de 19 999 \$ à 23 175 \$. Pour les années subséquentes, le coût de traitement avec l'ustekinumab toutes les 8 semaines est supérieur à celui de tous les autres agents biologiques, qui varie de 18 200 \$ à 26 320 \$.

D'un point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée réalisée chez des personnes qui répondent partiellement à l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines. Elle a pour but d'évaluer le ratio différentiel entre l'ustekinumab administré toutes les 8 semaines et les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α). Les principaux éléments sur lesquels l'INESSS s'est interrogé sont les suivants :

- L'efficacité modélisée de l'ustekinumab : Bien que l'INESSS reconnaisse qu'une administration toutes les 8 semaines avec l'ustekinumab procure des bénéfices cliniques chez une population qui répond partiellement à une administration toutes les 12 semaines, les données des études PHOENIX 1 (Kimball 2012) et PHOENIX 2 (Papp 2008) ne permettent pas d'en quantifier l'ampleur.
- Choix du comparateur : En raison de l'absence de données portant sur l'ensemble des anti-TNF α , le fabricant a retenu des données d'efficacité liées à l'infliximab pour les fins de modélisation. L'INESSS est en accord avec ce choix puisqu'il adhère à l'hypothèse selon laquelle ce traitement est au moins aussi efficace que les autres anti-TNF α .
- L'efficacité modélisée des anti-TNF α : Il n'existe pas de données permettant de quantifier l'ampleur de l'efficacité des anti-TNF α chez des répondants partiels à l'ustekinumab toutes les 12 semaines. Le fabricant a donc émis l'hypothèse que, pour ceux-ci, le taux de réponse avec l'infliximab obtenu dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement antérieur avec un agent biologique dans l'étude EXPRESS II (Menter 2007) constitue un proxy adéquat. Toutefois, puisque le nombre, la durée et les causes des abandons des traitements antérieurs reçus dans le sous-groupe recevant l'infliximab ne sont pas présentés, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître cette hypothèse.
- L'efficacité différentielle : Les taux de réponse observés avec l'infliximab dans le sous-groupe de l'étude EXPRESS II ont été comparés à ceux de l'ustekinumab provenant des études PHOENIX 1 et PHOENIX 2, sans qu'aucun ajustement n'ait été effectué afin de tenir compte de différences potentielles au regard des caractéristiques de base des populations à l'étude. En raison des limites de cette comparaison naïve, l'INESSS ne peut reconnaître l'efficacité relative modélisée.

En conclusion, compte tenu de l'absence de données comparatives et des incertitudes qui en découlent, l'INESSS est d'avis que, chez les patients qui répondent partiellement à l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines, l'analyse soumise ne permet pas d'évaluer adéquatement l'efficacité de l'intensification de la dose d'ustekinumab toutes les 8 semaines

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impact budgétaire net de la modification de l'indication de paiement de Stelara^{MC} à la Liste de médicaments pour le traitement de la forme grave du psoriasis en plaques

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	147 466 \$	193 016 \$	223 309 \$	563 791 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			217 528 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			983 636 \$
INESSS ^b	RAMQ	480 286 \$	587 454 \$	880 045 \$	1 947 785 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			1 465 812 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			2 587 385 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que la proportion de patients ayant une réponse inadéquate avec l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines est réduite de 25 % comparativement au scénario de base.
- d Les estimations sont effectuées en retenant l'hypothèse que la proportion de patients ayant une réponse inadéquate avec l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines est augmentée de 25 % comparativement au scénario de base.

L'INESSS estime que la majorité des hypothèses du fabricant sont réalistes, mais que les éléments suivants sont empreints d'incertitude. Ainsi, l'INESSS a procédé à leur modification :

- Le nombre de patients actuellement traités avec l'ustekinumab a été estimé à l'aide des données de facturation de la RAMQ pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave pour la période du 1^{er} août 2014 au 31 juillet 2015.
- La proportion de patients ayant une réponse inadéquate avec l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines a été modifiée afin de refléter celle observée dans l'étude PHOENIX 1.

Ainsi, des coûts additionnels d'environ 1 947 785 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant la modification de l'indication de paiement à l'ustekinumab à la *Liste de médicaments*. Ces estimations se basent sur 111, 145, et 190 personnes traitées par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 149 patients). En tenant compte de l'incertitude entourant la proportion de patients ayant une réponse partielle à l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines, la modification de l'indication de paiement pourrait engendrer des coûts additionnels allant de 1,5 M\$ et 2,6 M\$.

Considérations particulières

Bien que l'INESSS soit sensible à tous les éléments cités précédemment, ils ne parviennent pas à contrebalancer les incertitudes en ce qui concerne l'ampleur du bénéfice de l'intensification de la dose de l'ustekinumab toutes les 8 semaines chez les personnes présentant une réponse partielle à ce traitement administré toutes les 12 semaines en raison des limites méthodologiques liées aux études examinées.

L'INESSS est d'avis que dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines chez les patients qui ont obtenu une réponse partielle après au moins 28 semaines de traitement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ustekinumab administré toutes les 8 semaines ne représente pas une posologie qu'il est responsable de rembourser pour le traitement de la forme grave du psoriasis en plaques, à moins que la condition suivante soit respectée.

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre son coût acceptable, en raison des constats suivants :

- L'évaluation adéquate de l'efficacité de l'ustekinumab administré toutes les 8 semaines par rapport aux anti-TNF α chez les patients qui ont une réponse partielle à la suite d'un traitement avec l'ustekinumab toutes les 12 semaines n'a pas été possible en raison, notamment, d'une insuffisance de données d'efficacité comparative.
- L'impact budgétaire sur le budget de la RAMQ est substantiel, soit de 1,9 M\$ pour le traitement de 111, 145, et 190 patients pour chacune des 3 premières années.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Le bénéfice d'intensifier la fréquence d'administration de l'ustekinumab toutes les 8 semaines chez les patients qui ont obtenu une réponse partielle après au moins 28 semaines de traitement lors d'une administration toutes les 12 semaines a été reconnu par le passé. Toutefois, il est impossible d'en quantifier l'ampleur.
- Le profil d'effets indésirables de l'ustekinumab lors d'une administration toutes les 8 semaines est acceptable.
- Le coût de traitement de l'intensification de la dose d'ustekinumab toutes les 8 semaines est plus élevé que celui de tous les autres anti-TNF α inscrits aux listes.
- L'efficacité de l'intensification de la dose d'ustekinumab toutes les 8 semaines ne peut être évaluée en raison du manque de données permettant de comparer adéquatement l'efficacité de cette intensification à celle des anti-TNF α chez les patients qui ont une réponse partielle.
- À défaut d'une atténuation du fardeau économique, la modification de l'indication de paiement de Stelara^{MC} entraînerait des dépenses supplémentaires de l'ordre de 1,9 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, et coll.** Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis : results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol.* 2012; 116:861-72.
- **Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et coll.** Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:1535-45.
- **Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et coll.** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371:1665-74.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et coll.** A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:31 e1-15.
- **Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et coll.** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371:1675-84.
- **Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, et coll.** Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015; 135:2632–2640.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).