

SILIQ^{MC} – Psoriasis en plaques

Avis transmis au ministre en juin 2018

Marque de commerce : Siliq

Dénomination commune : Brodalumab

Fabricant : Valeant

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)

Teneur : 140 mg/ml (1,5 ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Siliq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques, selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

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 sévérité 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-indication sérieuses, ces 2 agents doivent être :
 - 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.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 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 par rapport à la valeur de base;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base;
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 par rapport à l'évaluation prétraitement et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI par rapport à la valeur de base.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le brodalumab sont données à raison de 210 mg aux semaines 0, 1 et 2 puis toutes les 2 semaines par la suite.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le brodalumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur A de l'interleukine 17 (IL-17). Cet immunomodulateur bloque l'interaction de ce récepteur avec les cytokines pro-inflammatoires de la famille des IL-17, lesquelles sont impliquées dans la pathophysiologie du psoriasis. Le brodalumab est indiqué « pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui sont candidats à un traitement systémique ou à une photothérapie ». Deux antagonistes de l'IL-17, l'ixékizumab (Taltz^{MC}) et le sécukinumab (Cosentyx^{MC}), sont inscrits sur les listes des médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement des atteintes graves du psoriasis en plaques. D'autres agents biologiques y figurent également : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'éta nercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Il s'agit de la première évaluation de Siliq^{MC} par l'INESSS, laquelle a débuté avant l'octroi de son avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études AMAGINE 1 (Papp 2016), AMAGINE 2 et AMAGINE 3 (Lebwohl 2015) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée, afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

Les études AMAGINE 1, 2 et 3 ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques de phase III à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés avec placebo. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du brodalumab pour le traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave chez l'adulte, comparativement au placebo (AMAGINE 1, 2 et 3) et également à l'ustekinumab (AMAGINE 2 et 3). Au total, 4 373 patients ont participé aux études et leur degré

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'atteinte devait correspondre à un score égal ou supérieur à 12 sur l'échelle d'évaluation *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) et à 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale de la gravité de la maladie réalisée par l'investigateur (sPGA, *static Physician's Global Assessment*) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle de 0 à 5, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave et un score de 0 signifiant une peau saine sans lésion.

Chacune des études comprend une phase d'induction de 12 semaines, suivie d'une phase de maintien de 40 semaines. Pour la phase d'induction, les patients ont reçu le brodalumab à raison d'une dose de 140 mg ou de 210 mg, ou le placebo. Dans AMAGINE 2 et 3, les patients ont été répartis selon un rapport de 2:2:1:1 pour recevoir par injection sous-cutanée, 140 mg ou 210 mg de brodalumab, l'ustekinumab ou le placebo. Le brodalumab a été administré aux semaines 0, 1 et 2 puis toutes les 2 semaines. L'ustekinumab a été administré aux semaines 0 et 4 puis chaque 12 semaines, à une dose de 45 mg pour un poids corporel de 100 kg ou moins et de 90 mg pour un poids de plus de 100 kg.

Pour la phase de maintien, les patients de l'étude AMAGINE 1 poursuivaient le traitement selon les particularités suivantes :

- les patients recevant le brodalumab et ayant obtenu un score sPGA de 0 ou 1 à la semaine 12 ont été répartis de façon aléatoire pour poursuivre leur traitement ou pour recevoir le placebo.
- Les patients dont le score sPGA était supérieur ou égal à 2 ont été assignés à recevoir le brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines.
- Les patients recevant le placebo ont quant à eux débuté le brodalumab à raison de 210 mg toutes les 2 semaines.

Dans l'étude AMAGINE 2 et 3, les patients ont été répartis pour recevoir un traitement actif ou un placebo selon les particularités suivantes :

- Ceux recevant le brodalumab ont reçu l'une des 4 doses suivantes : 210 mg toutes les 2 semaines, 140 mg toutes les 2 semaines, 140 mg toutes les 4 semaines ou 140 mg toutes les 8 semaines.
- Ceux recevant le placebo ont reçu le brodalumab à raison de 210 mg toutes les 2 semaines.
- Ceux sous ustekinumab ont poursuivi ce traitement à raison d'une dose toutes les 12 semaines.

Les principaux paramètres d'évaluation des études, évalués à la semaine 12, sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI75 (c.-à-d. une amélioration d'au moins 75 % du score PASI) et un score à l'échelle sPGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1) par rapport au placebo (AMAGINE 1, 2 et 3);
- la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI100 avec le brodalumab comparativement à l'ustekinumab (AMAGINE 2 et 3).

Les principaux résultats de la période d'induction des études AMAGINE 1, 2 et 3, en lien avec la posologie recommandée de 210 mg toutes les 2 semaines et obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité à la semaine 12 des études AMAGINE 1, 2 et 3 (Papp 2016 et Lebwohl 2015)

Paramètre d'efficacité (exprimé en pourcentage de patients)	AMAGINE 1		AMAGINE 2			AMAGINE 3		
	BRO (n = 222)	PBO (n = 220)	BRO (n = 612)	UST (n = 300)	PBO (n = 309)	BRO (n = 624)	UST (n = 313)	PBO (n = 315)
PASI75 ^a	83,3 % p < 0,001	2,7 %	90 % p < 0,001 ^b p = 0,08 ^c	70 %	8 %	85 % p < 0,001 ^b p = 0,007 ^c	69 %	6 %
Réponse à l'échelle sPGA ^d	75,7 % p < 0,001	1,4 %	79 % p < 0,001 ^b p < 0,001 ^c	61 %	4 %	80 % p < 0,001 ^b p < 0,001 ^c	57 %	4 %
PASI90 ^a	70,3 % p < 0,001	0,9 %	70 % p < 0,001 ^b p < 0,001 ^c	47 %	3 %	69 % p < 0,001 ^b p < 0,001 ^c	48 %	2 %
PASI100 ^a	41,9 % p < 0,001	0,5 %	44 % p < 0,001 ^b p < 0,001 ^c	22 %	1 %	37 % p < 0,001 ^b p < 0,001 ^c	19 %	0,3 %

BRO : Brodalumab 210 mg toutes les 2 semaines; PBO : Placebo; UST : Ustekinumab 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 puis chaque 12 semaines.

- a Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte dont le score varie de 0 à 72. Les réponses PASI75, PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 75 % ou 90 % de ce score ou encore à l'élimination complète des lésions (100 %).
- b Valeur p de la comparaison avec le placebo.
- c Valeur p de la comparaison avec l'ustekinumab.
- d Le *static Physician's Global Assessment* (sPGA) est une échelle d'évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 6 points). La réponse est définie par la proportion de patients qui obtiennent des scores 0 ou 1, signifiant soit l'élimination complète des lésions ou leur quasi-élimination.

Les principaux résultats de la phase de maintien sont les suivants :

- AMAGINE 1 : les patients répondant au traitement par le brodalumab 210 mg à la semaine 12 qui ont été assignés à le poursuivre ou à recevoir le placebo par la suite ont eu une réponse sPGA de 83,1 % et de 0 %, respectivement, à 52 semaines. Les réponses PASI90 et PASI100 se sont par ailleurs maintenues jusqu'à 52 semaines chez les patients qui ont reçu le brodalumab pendant toute cette période.
- AMAGINE 2 et 3 : chez les patients qui ont reçu 210 mg de brodalumab pendant 52 semaines, un maintien des réponses est observé à plus long terme. En effet, les réponses PASI75 et PASI100 à la semaine 52 sont respectivement les suivantes : 80 % et 56 % pour AMAGINE 2 et 80 % et 53 % pour AMAGINE 3. Ces dernières demeurent numériquement supérieures aux réponses obtenues chez les patients ayant reçu l'ustekinumab pendant 52 semaines.

Les éléments clés ciblés lors de l'analyse de ces études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées. Les patients sont âgés d'environ 46 ans, ont un poids corporel de près de 90 kg et sont majoritairement des hommes. La valeur PASI au départ est d'environ 20, près de 50 % des patients ont un score sPGA de 4 ou plus et les patients souffraient de psoriasis depuis près de 20 ans. En général, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Le choix d'un comparateur actif pour les études AMAGINE 2 et 3 de même que le recours à un devis de supériorité sont d'intérêt majeur. L'ustekinumab est un bon comparateur, celui-ci étant fréquemment prescrit au Québec pour le psoriasis en plaques.

Les résultats des études démontrent qu'à 12 semaines, plus de patients recevant le brodalumab ont atteint les réponses PASI et un score à l'échelle sPGA de 0 ou de 1, comparativement au placebo. L'ampleur des différences de réponses est cliniquement importante. Les résultats d'efficacité entre les trois études sont d'ampleur comparable, malgré le fait que la population de l'étude AMAGINE 1 ait été davantage exposée aux agents biologiques ($\approx 45\%$) que celle des études AMAGINE 2 ($\approx 29\%$) et AMAGINE 3 ($\approx 25\%$). La supériorité du brodalumab par rapport à l'ustekinumab a également été démontrée puisqu'une plus forte proportion de patients a vu son psoriasis se résorber complètement (PASI100). En ce qui concerne l'effet du brodalumab sur la qualité de vie des patients, l'INESSS a eu accès à des données non publiées quant au score au DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Elles montrent que la proportion de patients ayant eu une amélioration cliniquement significative (≥ 5 points) du score DLQI à 12 semaines par rapport à la valeur de base est numériquement plus élevée comparativement au placebo. Les résultats au DLQI sont cependant similaires entre les patients recevant le brodalumab et l'ustekinumab. Pour ce qui est de l'effet à plus long terme, les études montrent que la réponse au brodalumab s'est maintenue sur une période allant jusqu'à 52 semaines. La supériorité du brodalumab comparativement à l'ustekinumab s'est également maintenue à plus long terme.

Innocuité

Lors de la période d'induction des trois essais AMAGINE, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) avec le brodalumab incluent la nasopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées et l'arthralgie. Le taux d'effets indésirables graves était similaire entre les groupes brodalumab, ustekinumab et placebo, avec une incidence variant entre 0,6 % et 2,7 %. Il y a eu peu d'arrêts des traitements pour cause de toxicité, soit environ 1 % dans chaque groupe. Le profil d'innocuité du brodalumab ne s'est pas distingué de façon substantielle de celui de l'ustekinumab.

Pour la période de traitement combinant la phase d'induction et de maintien, le taux d'infections graves exprimé pour 100 patients-années a été de 1,0 et 1,3 chez les patients traités par le brodalumab dans les études AMAGINE 2 et 3, respectivement, ce qui était similaire à ce qui a été observé avec l'ustekinumab. Mentionnons qu'un cas de maladie de Crohn est survenu durant la phase de maintien chez un patient traité par le brodalumab.

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés lors du développement clinique du brodalumab. Sur un total de 4 464 patients évalués lors des essais cliniques en psoriasis en plaques, 34 rapports d'idées ou de comportements suicidaires ont été rapportés, incluant 4 décès par suicide (Valeant Canada 2018). La majorité des idées et comportements suicidaires sont survenus après plusieurs semaines de traitement, chez des patients présentant des antécédents de comorbidités psychiatriques. Une incidence accrue de dépression ou d'anxiété, qui sont connues pour être associées aux comportements suicidaires, n'a cependant pas été observée dans les essais cliniques. En fait, à la semaine 12, une plus grande proportion de patients traités par le brodalumab a eu une amélioration du

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

score à l'échelle d'anxiété ou de la dépression HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), comparativement à ceux qui ont reçu un placebo.

La monographie de produit inclut un encadré de mise en garde au sujet du risque suicidaire et il y est mentionné qu'aucun lien de causalité entre le traitement par le brodalumab et l'augmentation de ce risque n'a été établi. L'accès au brodalumab au Canada n'est possible que par l'entremise d'un programme de distribution contrôlée qui exige notamment une inscription des patients à ce programme.

Méta-analyse en réseau

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité du brodalumab à celle d'autres agents biologiques utilisés pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Elle inclut les résultats d'une cinquantaine d'études portant sur des agents biologiques. Les paramètres d'efficacité analysés incluent entre autres l'atteinte des réponses PASI75 et PASI90 à la fin de la période d'induction, c'est-à-dire à 10 semaines pour l'infliximab, 12 semaines pour le brodalumab, l'ixékizumab, le sécukinumab, l'éta nercept et l'ustekinumab et 16 semaines pour l'adalimumab et le guselkumab.

L'appréciation de l'INESSS au regard de cette méta-analyse est la suivante :

- Le type d'analyse utilisé et les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes.
- Les principales caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse, telles que la méthodologie et les caractéristiques des patients, sont présentées. Cela a permis de relever des sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats, par exemple des différences entre les études quant à l'utilisation antérieure d'agents biologiques ou par rapport au score PASI initial.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour examiner la robustesse des estimations, ce qui est approprié.

Les résultats d'efficacité ajustés montrent que la probabilité d'obtenir une réponse PASI75 ou PASI90 avec le brodalumab à la fin de la période d'induction est supérieure à celle de l'adalimumab, de l'éta nercept, du sécukinumab et de l'ustekinumab. Cette probabilité est notamment similaire entre le brodalumab et l'ixékizumab. Une méta-analyse récente de Cochrane (Sbidian 2018) sur le même sujet conclut entre autres que les antagonistes de l'IL-17 sont plus efficaces que l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustekinumab; l'efficacité entre les différents antagonistes de l'IL-17 est cependant considérée comme similaire. En raison de cela, et puisque l'INESSS a reconnu par le passé une efficacité relative similaire entre le sécukinumab et l'ixékizumab, la conclusion que le brodalumab présente notamment une efficacité similaire à celle de l'ixékizumab et du sécukinumab, mais incrémentale par rapport à celle de l'adalimumab, l'éta nercept et l'ustekinumab, est retenue. Notons que la méta-analyse du fabricant ne permet pas de comparer l'innocuité du brodalumab avec celle des agents biologiques, puisque l'innocuité n'était pas un paramètre évalué. Les résultats de la méta-analyse de Cochrane, qui rapporte des données comparatives sur l'innocuité, indiquent que les différents agents biologiques ont une innocuité comparable.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Il existe actuellement plusieurs agents biologiques déjà inscrits aux listes pour le traitement du psoriasis de forme grave. La chronicité du psoriasis de même que la possible perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font en sorte qu'une diversité dans l'arsenal thérapeutique est profitable aux patients. Le choix est notamment déterminé en fonction des caractéristiques de l'agent (fréquence d'administration, voie d'administration) ainsi que du rapport entre les bénéfices escomptés pour le patient et les risques. Le brodalumab ne comble pas un besoin de santé, mais représente un choix supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que le brodalumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave.

Motifs de la position majoritaire

- Le brodalumab est plus efficace que le placebo pour atteindre les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, de même que pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle sPGA.
- Les réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- Le brodalumab améliore la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative par rapport au placebo, sans toutefois se différencier de l'ustekinumab.
- Le brodalumab est bien toléré et a un profil d'effets indésirables semblable à celui de l'ustekinumab. Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez les patients recevant le brodalumab. La causalité entre l'emploi du médicament et ces effets n'est pas établie et un plan de gestion des risques est en place, ce qui est rassurant.
- Le brodalumab est jugé avoir une efficacité similaire à celle de l'ixékizumab et du sécukinumab, mais incrémentale par rapport à celle de l'adalimumab, l'étanercept et l'ustekinumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave.
- Plusieurs options de traitements biologiques sont actuellement inscrites aux listes. Le brodalumab représente un choix supplémentaire pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

Motifs de la position minoritaire

- En raison de leur imprévisibilité et de leur gravité, les risques d'idées et de comportements suicidaires observés lors du développement clinique du brodalumab sont jugés trop importants par rapport aux bénéfices que le brodalumab procurerait. De plus, les options disponibles aux listes pour le psoriasis de forme grave comblent le besoin de santé.
- Des données d'innocuité à plus long terme sont nécessaires afin de déterminer avec plus de certitudes l'absence de lien de causalité entre le brodalumab et les idées et comportements suicidaires.

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

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie contenant 210 mg de brodalumab est de 645 \$. Son coût de traitement, à raison d'une injection de 210 mg aux semaines 0, 1 et 2 et d'une injection de

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

210 mg toutes les 2 semaines par la suite, est de 17 415 \$ pour la première année et de 16 770 \$ pour les années subséquentes. Il est inférieur à celui des autres agents biologiques pour la première année (19 999 \$ à 37 365 \$) et les suivantes (17 247 \$ à 37 365 \$), à l'exception de celui de l'infliximab (16 800 \$ et 13 650 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée est soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité différentiel du brodalumab comparativement aux différents agents biologiques remboursés pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave. De fait, le fabricant a privilégié un modèle pharmacoéconomique qui intègre une efficacité différentielle du brodalumab comparativement à chaque agent biologique, sur la base, entre autres, des données d'efficacité issues de la méta-analyse en réseau.

Or l'INESSS a une appréciation différente des résultats portant sur l'efficacité relative entre ces agents. Il retient plutôt la conclusion que le brodalumab présente une efficacité et une innocuité similaires à celles de l'ixékizumab et du sécukinumab. En effet, en raison de leur mécanisme d'action semblable, ces deux agents sont retenus comme étant de meilleurs comparateurs que l'ensemble des agents biologiques remboursés. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts comparant le brodalumab à ces agents est jugée plus appropriée. Notons que l'ensemble des agents biologiques sont uniquement remboursés pour la forme grave de la maladie.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant le brodalumab à certains agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel		Parts de marché ^a
	Coût première année	Coût années subséquentes	
Brodalumab	17 415 \$	16 770 \$	s.o.
Coût moyen pondéré	23 175 \$	18 540 \$	s.o.
Ixékizumab	25 823 \$	19 747 \$	0 %
Sécukinumab	23 175 \$	18 540 \$	100 %

s.o. : Sans objet.

a Parts estimées à partir des données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017. Notons que l'ixékizumab a été inscrit aux listes des médicaments en mars 2018, soit hors de la période de référence retenue.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement du brodalumab est inférieur de 5 760 \$ la première année et de 1 770 \$ les années subséquentes par rapport à celui pondéré de ses principaux comparateurs. En ce qui concerne l'ixékizumab, qui a récemment fait l'objet d'une inscription aux listes des médicaments, ses prises de parts de marché futures ne modifieront pas les conclusions de l'analyse. Pour ces raisons, le brodalumab est jugé efficient pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire pour le remboursement du brodalumab pour le traitement du psoriasis en plaques de forme modérée à grave. Elle repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des postulats appuyés par des données et l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de personnes à traiter (trois ans)	■, ■, ■	s.o.
Nombre d'ordonnances standardisées (trois ans)	s.o.	14 107, 15 582, 17 056
Population admissible au traitement	Forme modérée et grave	Forme grave
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché actuelles des agents biologiques	Adalimumab : ■ % Etanercept : ■ % Infliximab : ■ % Ixékizumab : ■ % Sécukinumab : ■ % Ustekinumab : ■ %	Adalimumab : 33 % Etanercept : 14 % Infliximab : 6 % Ixékizumab : 0 % Sécukinumab : 14 % Ustekinumab : 33 %
Croissance annuelle des parts de marché des antagonistes de IL-17	s.o.	3,5 %
Parts de marché du brodalumab (trois ans)	■ %, ■ %, ■ %	2 %, 3 %, 5 %
Provenance de ces parts de marché	Ensemble des agents biologiques, à l'exception de l'ixékizumab (■)	Ixékizumab et sécukinumab
COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût moyen annuel du brodalumab	■ \$	17 330 \$

IL-17 : Interleukine-17; s.o. : Sans objet.

Selon le fabricant, le traitement de ■ patients permettrait d'engendrer sur trois ans des économies de l'ordre de ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs. Les changements présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : À l'instar des autres agents biologiques remboursés, il est supposé que seuls les patients atteints d'une forme grave de psoriasis en plaques seraient admissibles. De plus, pour estimer cette population, l'INESSS retient plutôt une approche basée sur des ordonnances standardisées calculées à partir des données de facturation de la RAMQ. Cette modification réduit les économies anticipées sur le budget de la RAMQ.
- Parts de marché du brodalumab : Notamment en raison de leur mécanisme d'action semblable, il est supposé qu'elles proviendraient plutôt d'un partage de la croissance annuelle future des parts

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de marché des autres antagonistes de l'IL-17. Cette modification réduit les économies anticipées sur le budget de la RAMQ.

Impacts budgétaires de l'inscription de Siliq^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	325 214 \$	770 953 \$	1 094 736 \$	2 190 903 \$
Nombre d'ordonnances	228	541	769	769 ^b
IMPACT NET^c				
RAMQ	-100 589 \$	-213 311 \$	-302 896 \$	-616 796 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^d			-534 620 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^e			-639 932 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse que certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations tiennent compte de prises de parts de marché du brodalumab plus lentes.
- e Les estimations tiennent compte de prises de parts de marché du brodalumab plus rapides.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'inscription du brodalumab à la Liste des médicaments permettrait des économies sur le budget de la RAMQ estimées à environ 617 000 \$ au cours des prochaines années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire le brodalumab aux listes des médicaments pour le traitement du psoriasis en plaques de forme grave.

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

Motifs de la position unanime

- Le brodalumab est plus efficace que le placebo et que l'ustekinumab pour réduire la symptomatologie du psoriasis en plaques, notamment pour faire disparaître complètement les lésions cutanées.
- Ces réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- Le profil d'innocuité du guselkumab ressemble à celui de l'ustekinumab. Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez les patients recevant le brodalumab. Bien que préoccupante, la causalité entre l'emploi du médicament et ces effets n'est pas établie.
- Étant donné la disponibilité de plusieurs autres médicaments remboursés pour le psoriasis en plaques de forme grave, cet agent représente tout au plus une option de traitement supplémentaire.
- Comparativement à l'ixékizumab et au sécukinumab, dont l'innocuité et l'efficacité sont jugées similaires, le coût de traitement du brodalumab est plus faible. Ce dernier est donc

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

efficace.

- Son inscription pour le psoriasis en plaques de forme grave entraînerait des économies sur le budget de la RAMQ de l'ordre de 617 000 \$ au cours des trois prochaines années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, l'inscription du brodalumab constituerait une décision responsable, juste et équitable s'il est inscrit à la section des médicaments d'exception afin de cibler les personnes atteintes d'une forme grave de psoriasis en plaques chronique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'une entente d'inscription pour le sécukinumab ou l'ixékizumab. Un rabais ou une ristourne pour ces médicaments réduiraient l'efficacité du brodalumab. L'analyse d'impact budgétaire serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Lebwohl M, Strober B, Menter A, et coll.** Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015;373(14):1318-28.
- **Papp KA, Reich K, Paul C, et coll.** A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016;175(2):273-86.
- **Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et coll.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD011535.
- **Valeant Canada.** Monographie de produit de SILIQ^{MC}. Laval; mars 2018.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).