

COSENTYX^{MC} – Traitement du psoriasis en plaques

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Cosentyx
Dénomination commune : Sécukinumab
Fabricant : Novartis
Forme : Solution pour injection sous-cutanée
Teneur : 150 mg/ml (1 ml)

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

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sécukinumab est un modificateur de la réponse biologique de la famille des anticorps monoclonaux (anti-interleukine-17A) IgG1κ entièrement humain. Il se lie sélectivement à la cytokine pro-inflammatoire interleukine-17A (IL-17A) et inhibe ainsi son interaction avec le récepteur IL-17, exprimé notamment sur les kératinocytes. Il 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 ». D'autres agents biologiques figurent sur les listes de médicaments à titre de médicaments d'exception pour le traitement de cette maladie : l'adalimumab (Humira^{MC}), l'étanercept (Enbrel^{MC}), l'infliximab (Remicade^{MC} et Inflectra^{MC}) et l'ustekinumab (Stelara^{MC}). Notons qu'un autre médicament systémique indiqué pour le psoriasis, l'apremilast (Otezla^{MC}), fait l'objet d'une recommandation dans les présents travaux. Il s'agit de la première évaluation de Cosentyx^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, cinq études publiées ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique : ERASURE et FIXTURE, toutes deux rapportées dans la publication de Langley (2014), FEATURE (Blauvelt 2015), JUNCTURE (Paul 2015) et CLEAR (Thaçi 2015). De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse en réseau non publiée.

Les quatre premières études précitées ont un devis similaire. Il s'agit d'essais multicentriques à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés avec placebo. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sécukinumab pour le traitement du psoriasis en plaques d'intensité modérée à grave chez l'adulte. Au total, 2 403 patients y ont participé et leur degré d'atteinte devait correspondre à un score supérieur ou égal à 12 à 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 (mIGA, *Invertigator's Global Assessment*, version modifiée en 2011) devait être égal ou supérieur à 3, sur une échelle de 0 à 4, un score élevé signifiant une atteinte cutanée plus grave. En outre, le psoriasis devait être mal contrôlé par les traitements topiques, la photothérapie, un traitement systémique, ou une combinaison de ceux-ci. Les participants ont reçu un placebo ou du sécukinumab par voie sous-cutanée à la dose de 150 mg ou 300 mg, aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis toutes les quatre semaines. Les coparamètres principaux sont la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI75 (une amélioration d'au moins 75 %

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).

du score PASI) et un score à l'échelle mIGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1), et ce, par rapport au placebo à la semaine 12.

Quelques éléments différencient les quatre essais, en l'occurrence :

- Les études FEATURE et JUNCTURE sont d'une durée de 12 semaines, alors que celle des études ERASURE et FIXTURE est de 52 semaines. Les deux dernières se déclinent en deux parties : les phases d'induction (12 semaines) et de maintien (40 semaines); une période d'observation de 8 semaines s'est ajoutée à la suite de ces études.
- L'étude FIXTURE comporte un groupe témoin de patients qui reçoit de l'étanercept par voie sous-cutanée, à raison de 50 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines, et une fois par semaine par la suite.

Les principaux résultats des études ERASURE et FIXTURE sont les suivants. Seuls ceux en lien avec la dose recommandée dans la monographie sont présentés (300 mg).

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).

Principaux résultats d'efficacité du sécukinumab pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave (Études FIXTURE et ERASURE, Langley 2014)

Paramètre d'efficacité ^a	FIXTURE			ERASURE	
	Sécukinumab 300 mg (Valeur p) (n = 323)	Étanercept (n = 323)	Placebo (n = 324)	Sécukinumab 300 mg (Valeur p) (n = 245)	Placebo (n = 246)
SEMAINE 12					
PASI75 ^{b,c}	77,1 % (p < 0,001) ^d (p < 0,001) ^e	44 %	4,9 %	81,6 % (p < 0,001) ^d	4,5 %
Réponse à l'échelle mIGA ^{b,f}	62,5 % (p < 0,001) ^d (p < 0,001) ^e	27,2 %	2,8 %	65,3 % (p < 0,001) ^d	2,4 %
PASI90 ^c	54,2 % (p < 0,001) ^d (p < 0,001) ^e	20,7 %	1,5 %	59,2 % (p < 0,001) ^d	1,2 %
PASI100 ^c	24,1 % (p < 0,001) ^e	4,3 %	0 %	28,6 % (p < 0,001) ^d	0,8 %
Variation du score au DLQI ^g par rapport à la valeur de base	-10,4	-7,9	-1,9	-11,4	-1,1
MAINTIEN DE LA RÉPONSE DE LA SEMAINE 12 À LA SEMAINE 52^h					
PASI75 ^c	(n = 249) 84,3 % (p < 0,001) ^e	(n = 142) 72,5 %	n.d.	(n = 200) 80,5 %	n.d.
Réponse à l'échelle mIGA ^f	(n = 202) 79,7 % (p < 0,001) ^e	(n = 88) 56,8 %	n.d.	(n = 160) 74,4 %	n.d.

a À l'exception de la variation du score au questionnaire DLQI, les résultats sont exprimés en proportion de patients.

b Coparamètre principal d'efficacité

c 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.

d Valeur p de la comparaison avec le placebo

e Valeur p de la comparaison avec l'étanercept

f L'*Invertigator's Global Assessment*, version modifiée en 2011, est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points). La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit l'élimination complète des lésions, soit leur quasi-élimination.

g Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

h Les résultats concernent la sous-population de patients ayant répondu au traitement à la semaine 12.

n.d. Résultat non disponible

Ces essais sont jugés de bonne qualité méthodologique. Le double insu a notamment été maintenu pendant les 52 semaines. Leur devis ressemble à celui des études récentes portant sur les agents biologiques comme traitement du psoriasis en plaques. Notons que la présence d'un comparateur actif biologique dans l'étude FIXTURE la rend particulièrement intéressante. Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme pertinents. Les résultats

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).

démontrent que le sécukinumab est plus efficace que le placebo et l'étanercept, quant à l'atteinte des réponses PASI, l'élimination et la quasi-élimination des lésions. L'ampleur des différences d'efficacité est qualifiée d'importante. Par ailleurs, la forte proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI90 avec le sécukinumab mérite d'être soulignée. De fait, de l'avis d'experts, l'atteinte d'une telle réponse est de plus en plus recherchée en pratique clinique. Pour ce qui est du maintien de la réponse PASI75 jusqu'à la semaine 52, un pourcentage supérieur de patients sous traitement avec le sécukinumab en a bénéficié comparativement à ceux recevant l'étanercept. Il en a été de même à propos de l'atteinte d'un score de 0 ou 1 à l'échelle mIGA. Malgré que la population de l'étude ERASURE ait été plus exposée aux agents biologiques ($\approx 30\%$) que celle de l'étude FIXTURE ($\approx 13\%$), les résultats d'efficacité entre les deux études sont d'ampleur comparable. Un des objectifs poursuivis dans le traitement du psoriasis est d'améliorer la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. À cet égard, l'effet favorable du sécukinumab évalué par la réduction absolue du score au DLQI, par rapport à sa valeur initiale, est d'une ampleur cliniquement significative et notable, sans compter que la différence entre le sécukinumab et le placebo sur ce paramètre est également marquante. Toutefois, les bénéfices des deux agents biologiques sur la qualité de vie ne se distinguent pas cliniquement.

En plus de l'efficacité et de l'innocuité du sécukinumab à court terme, les études FEATURE et JUNCTURE avaient pour but d'évaluer la convivialité et l'acceptabilité de l'usage de deux dispositifs pour autoadministration : une seringue préremplie (FEATURE) et le stylo SensoReady (JUNCTURE). Deux facteurs ont été considérés pour apprécier la convivialité : la capacité à suivre les étapes jugées critiques pour injecter convenablement le médicament et la fréquence des difficultés éprouvées. Quant à l'acceptabilité du patient avant et après l'injection, elle a été mesurée à l'aide du *Self-Injection Assessment Questionnaire* (SIAQ) du point de vue notamment de la confiance en soi, de la douleur ressentie, de la facilité d'utilisation et de la satisfaction. Ces études sont jugées de bonne qualité méthodologique. Leurs résultats d'efficacité sont cohérents avec ceux obtenus dans les deux études pivots. Par ailleurs, les deux dispositifs d'administration n'ont pas occasionné de problèmes majeurs d'utilisation et ont été appréciés des patients.

L'étude de supériorité CLEAR a pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du sécukinumab à celles de l'ustekinumab pour le traitement du psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave. Les critères d'inclusion étaient semblables à ceux des quatre essais précités. L'étude CLEAR est un essai multicentrique d'une durée de 52 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et en groupes parallèles. Tout comme les études FIXTURE et ERASURE, elle se décline en deux phases. Durant la première d'une durée de 16 semaines, les patients ont reçu par voie sous-cutanée, soit le sécukinumab à la posologie de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis à toutes les quatre semaines, soit l'ustekinumab à la dose de 45 mg ou 90 mg (selon le poids) aux semaines 0 et 4. Ensuite, de la semaine 16 à la semaine 52, le groupe prenant le sécukinumab l'a poursuivi à la même posologie. Quant à l'ustekinumab, il a été administré aux mêmes doses qu'initialement, toutes les 12 semaines. Pour maintenir l'insu chez le groupe traité avec celui-ci, un placebo a été administré en concordance avec le régime posologique du sécukinumab durant les deux phases. Le paramètre principal de l'étude est la proportion de sujets atteignant une réponse PASI90 à la semaine 16. Les principaux résultats disponibles sont présentés ci-dessous.

<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>

Principaux résultats de l'étude CLEAR relatifs au traitement du psoriasis en plaques modéré à grave (Thaçi 2015)

Paramètre d'efficacité Proportion de patients (16 semaines)	Sécukinumab 300 mg	Ustekinumab 45 mg ou 90 mg (selon le poids)	Valeur p
PASI90 ^{a,b}	79 %	57,6 %	p < 0,0001
PASI100 ^b	44,3 %	28,4 %	p < 0,0001
Réponse à l'échelle mIGA	82,9 %	67,5 %	p < 0,0001
Réponse au DLQI ^d	71,9 %	57,4 %	p < 0,0001

a Paramètre principal d'efficacité

b Le *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) est une échelle d'évaluation dont le score reflète la gravité des lésions et l'ampleur de la surface atteinte. Les réponses PASI90 et PASI100 correspondent respectivement à une amélioration d'au moins 90 % du score à l'échelle *Psoriasis Area and Severity Index* et à l'élimination complète des lésions.

c L'*Invertigator's Global Assessment*, version modifiée en 2011, est une évaluation de la gravité de la maladie selon une échelle de 5 points. La réponse est définie par l'atteinte des scores 0 ou 1 signifiant, soit l'élimination complète des lésions, soit leur quasi-élimination. Les patients présentant un score de 1 devaient aussi voir leur score s'améliorer d'au moins 2 points par rapport à la valeur de base.

d Le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est une échelle de mesure de la qualité de vie dont les scores varient de 0 à 30 points, la valeur la plus élevée signifiant une atteinte plus grave. La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 ou 1, interprétée comme l'absence d'atteinte de la qualité de vie en lien avec les problèmes cutanés.

Cet essai est jugé de bonne qualité méthodologique au même titre que les précédents. Le choix d'un comparateur actif et le recours à un devis de supériorité sont d'intérêt majeur, d'autant plus que l'ustekinumab est le deuxième agent biologique le plus prescrit pour le traitement du psoriasis en plaques selon les données de facturation à la RAMQ. Par ailleurs, le paramètre d'efficacité principal de l'étude peut être qualifié d'exigeant, ce qui est de plus en plus recherché en pratique clinique. À court terme, la supériorité de l'efficacité du sécukinumab par rapport à celle de l'ustekinumab est clairement démontrée, et ce, particulièrement de façon substantielle sur des critères de réponse de grande ampleur (PASI90 et PASI100). Il en est de même en ce qui concerne ses bénéfices sur la qualité de vie.

Innocuité

Durant la période comparative des quatre études contre placebo, la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable en prenant le placebo, l'éta nercept ou le sécukinumab (300 mg) se ressemble, à l'exception de celle relative au sécukinumab dans l'étude JUNCTURE. De fait, cette dernière s'élève à 70 % alors que la proportion varie de 47 % à près de 58 % dans les autres cas. Moins de 2 % des patients ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables avec chacun des traitements. De plus, la survenue d'effets indésirables graves a été observée dans les mêmes proportions. La monographie du sécukinumab rapporte les résultats d'une analyse combinant les données d'innocuité de ces quatre études. Ainsi, au cours des 12 premières semaines, des infections ont été signalées chez 28,7 % des patients traités par le sécukinumab et chez 18,9 % de ceux ayant pris un placebo, la nasopharyngite étant la plus fréquente; durant la période entière de traitement allant jusqu'à 52 semaines, elles ont été signalées chez 47,5 % des patients traités par le sécukinumab (0,9 par année-patient de suivi), alors que seulement 1,2 % des patients ont eu une infection grave (0,015 par année-patient de suivi). On a décelé des anticorps dirigés contre le sécukinumab chez moins de 1 % des patients traités par cet agent sur une période d'observation de 52 semaines, dont la moitié

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).

étaient neutralisants sans être associés à une perte d'efficacité. Lorsque comparé à ceux de l'étanercept et de l'ustekinumab, le profil d'innocuité du sécukinumab ne s'en distingue pas de façon substantielle.

Méta-analyse en réseau

Le fabricant a fourni une méta-analyse en réseau non publiée afin de documenter son analyse pharmacoéconomique. Celle-ci nécessitait notamment les résultats d'efficacité contre placebo, du sécukinumab et des agents biologiques suivants, en monothérapie : l'adalimumab, l'étanercept, l'infliximab et l'ustekinumab. La population ciblée est celle des adultes atteints de psoriasis en plaques de forme modérée à grave, ou avec une atteinte grave progressive ou incontrôlée, ayant déjà été traités ou non avec un agent biologique. Au total, la revue systématique a permis d'identifier 33 études à inclure dans la méta-analyse. Celle-ci a été conçue de deux façons. D'abord, une analyse des données a été réalisée selon un modèle binominal au regard de l'atteinte des réponses à court terme PASI50, PASI75 et PASI90, à différents moments. Cette analyse a été fondée sur une approche bayésienne avec une analyse fréquentiste complémentaire, toutes deux avec les modèles à effets aléatoire et fixe. Ensuite, une analyse ordinale a été exécutée selon les quatre strates de réponses PASI : inférieure à PASI50, de PASI51 à PASI74, de PASI75 à PASI89 et supérieure ou égale à PASI90, à un moment donné. Elle a été effectuée selon l'approche bayésienne à partir de modèles à effets aléatoire et fixe tout en se servant du modèle *probit*.

L'évaluation de cette méta-analyse a fait ressortir les éléments suivants :

- La population ciblée, les comparateurs et les paramètres d'évaluation sont bien définis et pertinents. Néanmoins, l'inclusion d'essais dont tous les traitements à l'étude sont administrés à des doses différentes de celles qui sont reconnues est discutable.
- La stratégie de recherche est détaillée, reproductible et approfondie. Malgré cela, l'INESSS a répertorié quelques études non incluses dans la méta-analyse qui auraient dû être retenues.
- Les types d'analyse choisis sont pertinents. Leur nombre important mérite d'être souligné, car il a permis de valider la robustesse des résultats. En ce qui concerne le choix du modèle *probit* pour l'analyse ordinale, il a pu engendrer de l'incertitude lors de l'extrapolation des résultats manquants à certains moments d'évaluation, en raison du faible nombre de données servant à faire cette extrapolation.
- Une évaluation individuelle de la qualité des études du point de vue des sources potentielles de biais a été effectuée adéquatement. Cependant, aucune analyse n'est rapportée pour vérifier l'influence de l'inclusion des études de faible qualité sur les résultats.
- Plusieurs sources d'hétérogénéité clinique ou méthodologique susceptibles d'influencer les résultats ont été identifiées par les auteurs. Trois ont fait l'objet d'analyses jugées convenables et aucune d'entre elles n'a fait varier les résultats.

Quelques faiblesses préoccupent l'INESSS. Il aurait souhaité que l'influence de l'usage antérieur ou non d'agents biologiques et des différentes méthodes d'imputation des données manquantes, variables selon les études, soit explorée. De plus, il aurait aimé que de meilleures méthodes d'analyse statistique de l'hétérogénéité et de la cohérence entre les résultats des comparaisons directes et indirectes soient retenues. Il en découle que l'ampleur des différences d'efficacité observées en faveur du sécukinumab est empreinte d'incertitude. Toutefois, compte tenu des éléments positifs de la méta-analyse, l'INESSS est d'avis que le positionnement 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 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).

sécukinumab par rapport aux autres agents, sur le plan de l'efficacité, est fiable. Ainsi, il estime que les conclusions de la méta-analyse peuvent être retenues concernant notamment les résultats requis dans l'analyse pharmacoéconomique. À l'appui de ces conclusions, il faut se rappeler que les résultats des études FIXTURE et CLEAR ont révélé, par comparaison directe, que le sécukinumab est plus efficace que l'éta nercept et l'ustekinumab.

Besoin de santé

L'arrivée des agents biologiques a constitué une avancée majeure dans l'arsenal thérapeutique du traitement du psoriasis en plaques, particulièrement lorsque la photothérapie ou les traitements systémiques standards sont inefficaces, non tolérés ou contre-indiqués. Les agents biologiques inscrits sur les listes appartiennent à la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α) ou à celle des anticorps monoclonaux anti-interleukine 12 et 23. Malgré la diversité de l'arsenal thérapeutique, il y a toujours une proportion de patients gravement atteints dont la maladie est résistante à tout traitement. Par ailleurs, la chronicité du psoriasis de même que la perte d'efficacité à long terme des agents biologiques font en sorte qu'un nouveau médicament, entre autres doté d'un mécanisme d'action différent, bien toléré, très efficace sur la symptomatologie et qui améliore la qualité de vie, est toujours recherché. Dans ce contexte, le sécukinumab possède le profil d'un tel médicament.

En conclusion, le sécukinumab est plus efficace que le placebo, l'éta nercept et l'ustekinumab pour atteindre à court terme les réponses PASI75, PASI90 et PASI100, chez les patients atteints de psoriasis en plaques avec une atteinte modérée à grave, lorsque les traitements standards procurent un contrôle insuffisant de la maladie, sont non tolérés ou contre-indiqués. Il en est de même pour l'élimination ou la quasi-disparition des lésions. Ces bénéfices se sont maintenus de la semaine 12 à la semaine 52 chez une proportion de patients plus élevée avec le sécukinumab qu'avec l'éta nercept. Son profil d'innocuité ressemble à ceux de l'éta nercept et de l'ustekinumab. Au surplus, il améliore la qualité de vie des patients de façon cliniquement significative. Pour toutes ces raisons, l'INESSS reconnaît sa valeur thérapeutique pour la clientèle précitée.

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

Le coût de traitement avec le sécukinumab, à la posologie de 300 mg aux semaines 0, 1, 2 et 3, puis à tous les mois à partir de la semaine 4, est de 23 175 \$ pour la première année et de 18 540 \$ pour les années subséquentes. Son coût de traitement pour la première année est supérieur à celui de l'adalimumab (19 999 \$), de l'éta nercept (22 976 \$), d'Inflextra^{MC} (20 800 \$) et de l'ustekinumab (21 560 \$), mais inférieur à celui de Remicade^{MC} (30 080 \$). Son coût de traitement pour les années subséquentes est inférieur à celui de ces agents biologiques à l'exception d'Inflextra^{MC}. À titre informatif, le coût annuel de traitement avec l'apremilast, à la posologie de 30 mg deux fois jour, est de 13 800 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels obtenus avec le sécukinumab et les différents agents biologiques comparativement aux traitements standards chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à grave. Les traitements standards correspondent au MTX, à la cyclosporine, à la photothérapie ou aux corticostéroïdes topiques, selon certaines proportions d'usage. L'analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un arbre de décision représentant la réponse au traitement, pour la première année, selon que les sujets atteignent ou non une réponse PASI75. Les personnes qui ne répondent

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).
--

pas à leur traitement reçoivent ensuite les traitements standards. Pour les années subséquentes, un modèle de Markov simule la réponse au traitement selon les états de santé suivants : la réponse (score PASI \geq 75), la non-réponse (score PASI $<$ 75) et le décès;

- un horizon temporel de 10 ans;
- des données d'efficacité (réponse PASI) provenant de la méta-analyse en réseau non publiée;
- des valeurs d'utilité spécifiques à quatre catégories de réponse PASI provenant de l'étude de Pan (2011);
- une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, des visites médicales, des tests de laboratoire et de la perte de productivité du patient.

Ratios coût-utilité différentiels du sécukinumab et de différents agents biologiques par rapport aux traitements standards pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave, selon la perspective sociétale (Fabricant)

Agents biologiques contre les traitements standards	Coût différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
Sécukinumab 300 mg	\$		\$/QALY gagné
Adalimumab	\$		\$/QALY gagné
Étanercept	\$		\$/QALY gagné
Inflectra ^{MC}	\$		\$/QALY gagné
Ustekinumab 45 mg	\$		\$/QALY gagné
Ustekinumab 90 mg	\$		\$/QALY gagné
Analyses de sensibilité Univariées Probabilistes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % que le ratio soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		

Selon l'INESSS, le modèle représente adéquatement l'évolution de la maladie. La proportion d'abandons du traitement après un an, les sources documentant l'utilité et l'horizon temporel employés correspondent à ceux déjà retenus dans l'évaluation des agents biologiques inscrits pour le psoriasis en plaques. Toutefois, l'usage des traitements standards après l'échec d'un agent biologique ne correspond pas à la pratique clinique où un autre agent biologique est généralement administré.

Sur la base de l'analyse du fabricant, l'INESSS reconnaît que le sécukinumab serait l'agent biologique le plus coût-efficace comparativement aux traitements standards, ce qui en ferait l'option la plus efficiente pour les atteintes modérées à graves. Toutefois, les agents biologiques actuellement remboursés n'ont pas l'indication de paiement pour le psoriasis en plaques dont l'atteinte est modérée à grave quand les scores PASI et au DLQI sont inférieurs à 15, car ils n'avaient pas été jugés efficaces. À la demande de l'INESSS, une analyse de sous-groupe à 12 semaines de l'étude FIXTURE et une autre à 16 semaines de l'étude CLEAR chez une population avec une atteinte grave (score PASI \geq 15 et score au DLQI \geq 15) ont été fournies. Il ressort que l'efficacité est semblable à celle observée chez une population avec un psoriasis en plaques modéré à grave, tant pour le sécukinumab que pour l'étanercept et l'ustékinumab. Ainsi, de l'avis de l'INESSS, il est fort probable que la conclusion à l'effet que le sécukinumab serait l'option la plus efficiente comparativement aux agents biologiques inscrits soit applicable à une population gravement atteinte.

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).

Par ailleurs, le sécukinumab présente une efficacité supérieure à celle de l'ustekinumab selon l'étude CLEAR et son coût de traitement après deux ans (41 715 \$) est inférieur à celui de ce comparateur (43 120 \$). Des constats similaires sont observés lorsque le sécukinumab est comparé à l'étanercept.

Considérant ces éléments, le sécukinumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement du psoriasis en plaques grave.

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

Outre les considérations avancées à la section traitant du besoin de santé, l'INESSS est particulièrement sensibles aux éléments qui suivent.

Le psoriasis est une maladie dont le fardeau ne se limite pas seulement aux symptômes physiques éprouvés par les patients. Il a des conséquences négatives sur leur qualité de vie notamment sur les composantes physique, psychologique, sociale et sexuelle, ainsi que sur l'employabilité. Citons, entre autres, l'insomnie résultant de douleurs ou de démangeaisons, l'incapacité à se servir de ses mains ou de ses jambes, la stigmatisation, la dépression, le rejet, l'inhibition sociale, la diminution de l'estime de soi, le sentiment d'être peu attirant sexuellement, la peur de la réaction du partenaire, la gêne à son égard et la diminution des opportunités d'emploi où l'apparence est importante (Kimball 2005). Ces désagréments peuvent survenir même si l'atteinte n'est pas jugée grave. Selon Choi (2003), les répercussions du psoriasis sur la qualité de vie liée à la santé se sont révélées semblables à celles d'autres maladies chroniques, comme la dépression, les suites de l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive et même certains cancers. De l'avis d'experts consultés, outre l'amélioration de la symptomatologie, celle de la qualité de vie exprimée par le patient est importante à prendre en considération pour évaluer le succès d'un traitement. Dans ce contexte, le sécukinumab constitue une option de traitement intéressante en raison de son efficacité marquée et de l'ampleur de son effet positif sur la qualité de vie.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur l'historique des demandes de remboursement. La population visée est constituée de personnes assurées avec la RAMQ atteintes de psoriasis en plaques modéré à grave. Les parts de marché du sécukinumab seraient de █ %, █ % et de █ % pour les trois prochaines années. Elles proviendraient de █ des agents biologiques employés pour le psoriasis en plaques n'est prévue.

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 l'ajout de Cosentyx^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS ^b	RAMQ	44 441 \$	5 641 \$	58 643 \$	108 724 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			73 750 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			143 699 \$

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.

Les prévisions de l'INESSS, qui reposent sur l'historique des données de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014, diffèrent légèrement de celles du fabricant. Il a aussi modifié certaines hypothèses avancées par ce dernier :

- Seules les personnes assurées avec un psoriasis en plaques grave sont considérées dans l'analyse.
- Les coûts annuels théoriques par patient ont été utilisés autant pour le sécukinumab que pour les autres agents biologiques afin d'avoir une base comparable.
- Des parts de marché d'Inflectra^{MC} conservatrices sont considérées.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de 108 724 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant son inscription pour le traitement des personnes atteintes de psoriasis en plaques grave.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Le sécukinumab est plus efficace, à court terme, que le placebo, l'éta nercept et l'ustekinumab pour l'atteinte des réponses PASI75, PASI90 et PASI100. Il en est de même pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions évaluée avec l'échelle mIGA.
- Chez les sous-groupes de patients ayant atteint à la semaine 12 les réponses PASI75 et selon l'échelle mIGA, celles-ci se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 chez une proportion de patients plus élevée avec le sécukinumab qu'avec l'éta nercept.
- Le sécukinumab améliore la qualité de vie de façon cliniquement significative. De plus, il est supérieur à l'ustekinumab pour l'atteinte d'un score au DLQI de 0 ou de 1.
- Son profil d'innocuité ressemble à celui de l'éta nercept et de l'ustekinumab.
- Le coût de traitement avec le sécukinumab est de 23 175 \$ pour la première année et de 18 540 \$ pour les années subséquentes, ce qui est dans l'intervalle des coûts des autres agents biologiques.
- Le sécukinumab est l'agent biologique le plus efficace pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Compte tenu du fait que l'efficacité du sécukinumab, de l'éta nercept et de l'ustekinumab semble se maintenir chez les personnes avec une atteinte grave, ce constat sur l'efficacité serait applicable chez cette dernière population.
- Son efficacité est supérieure à celle de l'ustekinumab selon l'étude CLEAR et son coût de traitement après deux ans (41 715 \$) est inférieur à celui de ce comparateur (43 120 \$). Des constats similaires sont observés lorsque le sécukinumab est comparé à l'éta nercept.

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).

- Des coûts additionnels d'environ 108 724 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant son inscription pour le traitement des personnes ayant un psoriasis en plaques avec une atteinte grave.
- Le sécukinumab pourrait combler un besoin de santé auprès des patients dont le psoriasis est multirésistant aux autres agents biologiques notamment grâce à son mécanisme d'action différent.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Cosentyx^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. Son indication reconnue serait la même que celle des autres agents biologiques.

- ◆ 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.

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;
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score PASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI;
ou

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).

- 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 le sécukinumab sont données à raison de 300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis à tous les mois.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

- **Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et coll.** Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015;172(2):484-93.
- **Chan B, Hales B, Shear N, et coll.** Work-related lost productivity and its economic impact on Canadian patients with moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2009;13(4):192-7.
- **Choi J, Koo JY.** Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2 Suppl):S57-61.
- **Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et coll.** The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):383-92.
- **Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et coll.** Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
- **Pan F, Brazier NC, Shear NH, et coll.** Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health* 2011;14(5):652-6.
- **Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et coll.** Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(6):1082-90.
- **Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et coll.** Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* [En ligne. Page publiée le 16 juin 2015] pii: S0190-9622(15)01683-7.
- **Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et coll.** Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006;10(46):1-iv.
- **Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et coll.** Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006;10(46):1-iv.

Des 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).