



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

APREMILAST (Otezla — Celgene)

Indication : Psoriasis en plaques modéré à sévère

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que l'apremilast ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez le patient adulte candidat à la photothérapie ou à la thérapie systémique.

Motifs de la recommandation :

1. Bien que deux essais contrôlés randomisés (ECR), ESTEEM-1 [N = 844] et ESTEEM-2 [N = 413], ont démontré la supériorité de l'apremilast par rapport au placebo en ce qui concerne l'atténuation des symptômes du psoriasis en plaques et l'amélioration de la qualité de vie, il n'existe aucune preuve suffisante permettant d'évaluer le bénéfice clinique de l'apremilast par rapport aux autres traitements sur le marché, notamment les traitements par voie orale dont l'efficacité a été démontrée pour le psoriasis en plaques modéré à sévère, ceci, en raison de l'absence de comparaisons directes.
2. La métaanalyse en réseau (MAR) soumise par le fabricant présentait d'importantes lacunes; [REDACTED].
3. Les preuves permettant d'évaluer l'utilisation de l'apremilast dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez le patient adulte [REDACTED] étaient insuffisantes.

À souligner :

Le CCEM a noté que le fabricant a demandé l'inscription de l'apremilast sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du patient [REDACTED]. Cependant, les preuves cliniques et pharmacoéconomiques à l'appui de [REDACTED] s'avèrent insuffisantes. Par ailleurs, la demande d'inscription [REDACTED], mais il n'existe aucune donnée suggérant que l'utilisation de l'apremilast [REDACTED].

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 8 avril 2015; Reconsidération du CCEM – 15 juillet 2015

Avis de recommandation finale — 22 juillet 2015

© ACMTS, 2015

Page 1 de 7
SR0400

Contexte :

L'apremilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE-4) administré par voie orale indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez le patient adulte candidat à la photothérapie ou à la thérapie systémique. La monographie de produit indique que l'apremilast n'a pas été étudié et n'est donc pas indiqué en association avec d'autres thérapies systémiques (traditionnelles ou biologiques) ou avec une photothérapie dans le traitement du psoriasis. L'apremilast est en vente sous forme de comprimés de 30 mg à la dose recommandée de 30 mg deux fois par jour.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte de l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : un examen systématique des ECR et études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des commentaires issus d'un groupe de patients atteints de psoriasis en plaques et portant sur les conséquences et enjeux de la maladie d'importance à leurs yeux.

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations clés fournies par deux groupes de patients qui ont répondu conjointement à l'appel de rétroaction du PCEM :

- Les personnes atteintes de psoriasis présentent des plaques ainsi que des lésions prurigineuses et douloureuses pouvant saigner, se fissurer, former des croûtes et s'écailler. Ces symptômes peuvent perturber le sommeil et la capacité de participer à un sport et d'effectuer les tâches quotidiennes chez les patients touchés, ce qui peut se traduire par des journées de travail perdues. Les patients signalent que les lésions dans les zones sensibles influent sur leur perception de l'attractivité et de la sexualité. Sur le plan psychosocial, les patients se heurtent au stigmate, aux idéations suicidaires, à la dépression, et finalement, aux sentiments de honte, d'impuissance, de frustration et d'isolement.
- Les options thérapeutiques actuelles comprennent le méthotrexate, la cyclosporine, l'étanercept, l'adalimumab, l'infliximab, l'ustekinumab et la photothérapie. Les effets indésirables de ces traitements peuvent inclure des effets toxiques, tels que des dommages hépatiques et rénaux, ainsi que des nausées, des maux de tête et un sentiment de malaise.
- Les patients ont exprimé l'importance d'avoir accès à plusieurs options thérapeutiques, d'autant plus que l'efficacité des traitements peut s'amenuiser au fil du temps.
- Les patients ont également exprimé une préférence pour les traitements oraux par rapport à ceux nécessitant une perfusion ou une injection.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM porte sur deux ECR pivots de phase 3 à double insu contre placebo. Les essais ESTEEM-1 (N = 844) et ESTEEM-2 (N = 413) ont recruté des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère pendant une période minimale de douze mois avant la randomisation. Les participants ont reçu de manière aléatoire (2:1) soit l'apremilast, soit un placebo. Les deux études comportaient une phase initiale de 16 semaines à

double insu, suivie d'une phase de maintien de 16 semaines au cours de laquelle les patients initialement traités par l'apremilast ont continué ce médicament, tandis que les patients initialement traités par placebo sont passés à l'apremilast. La phase aléatoire de retrait thérapeutique (semaines 32 à 52) avait pour but de tester la durabilité de la réponse à l'apremilast. À la semaine 32, les répondants (ceux qui ont obtenu un score PASI minimal de 75 dans l'essai ESTEEM-1 et de 50 dans l'essai ESTEEM-2) ont été à nouveau randomisés, certains ont continué l'apremilast tandis que les autres ont reçu un placebo.

Résultats

Le PCEM a défini les critères d'évaluation à priori dans le protocole de son examen méthodique. Le CCEM a discuté de ce qui suit :

- PASI – Instrument de mesure de la gravité de la maladie psoriasique prenant en compte les caractéristiques de la lésion qualitative (érythème, épaisseur et desquamation) et l'étendue de la surface corporelle atteinte dans des régions anatomiques définies. Les scores de l'instrument PASI vont de 0 à 72 les scores les plus élevés indiquant un degré de sévérité de la maladie plus élevé. PASI 75 représente une réduction de 75 % dans les scores PASI et PASI 50, une réduction de 50 %.
- Static Physician Global Assessment (sPGA) – échelle de cinq points utilisée par l'enquêteur pour évaluer la gravité globale de la maladie au moment de l'évaluation. Les scores vont de 0 (absence de psoriasis) à 4 (sévère); le score total représente une évaluation globale de la gravité des trois principaux signes de la maladie : érythème, desquamation et épaississement de la plaque. La réponse correspondait à l'obtention d'un score 0 (absence de psoriasis) ou 1 (psoriasis à peine perceptible) avec au minimum 2 points de moins par rapport aux valeurs de départ à la semaine 16. On ignore la différence minimale cliniquement importante (DMCI).
- Nail Psoriasis Severity Index – échelle visant à évaluer la matrice et le lit de l'ongle (pouce ou autre doigt) le plus touché par la maladie par rapport aux valeurs de départ. Les scores vont de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une sévérité accrue du psoriasis unguéal. On ne connaît pas la DMCI.
- Scalp Physician Global Assessment (ScPGA) – échelle de six points visant à évaluer l'étendue de la maladie sur le cuir chevelu si sa présence est confirmée au départ. Les scores vont de 0 (absence de maladie) à 5 (très sévère). La réponse correspondait à l'obtention d'un score de 0, 1 ou 2 par les patients. On ne connaît pas la DMCI.
- Palmoplantar Physician Global Assessment (PPPGA) – échelle de cinq points visant à évaluer l'étendue de la maladie au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds si sa présence est confirmée au départ. Les scores vont de 0 (absence de maladie) à 4 (sévère). On ne connaît pas la DMCI.
- The Dermatology Life Quality Index (DLQI) – questionnaire de 10 questions rempli par le participant. Le score total du DLQI va de 0 à 30, 30 correspondant à la qualité de vie la plus mauvaise et 0 correspondant à la meilleure. Autrement dit, des scores élevés indiquent une qualité de vie inférieure. La DMCI est estimée à 3,2 du score total du DLQI.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 8 avril 2015; Reconsidération du CCEM – 15 juillet 2015

Avis de recommandation finale — 22 juillet 2015

© ACMTS, 2015

Page 3 de 7

- En ce qui concerne le prurit, il a été demandé à chacun des patients d'évaluer les démangeaisons au cours de la semaine précédente en plaçant un trait vertical sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm sur laquelle « aucune démangeaison » se situait à la limite gauche et « démangeaison à la limite du supportable » à la limite droite. La distance entre le trait et la limite gauche était enregistrée. On ne connaît pas la DMCI.

La proportion de patients obtenant une réponse PASI 75 constituait le principal critère de ces deux études.

Efficacité

- Comparativement au placebo, on note une réduction statistiquement significative par rapport aux valeurs de départ à 16 semaines dans les scores moyens des moindres carrés (MC) de l'échelle PASI, à la fois dans l'essai ESTEEM-1 [REDACTED] et dans l'essai ESTEEM-2 [REDACTED].
- Une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients traités par l'apremilast ont obtenu des réponses PASI 75 et PASI 50 par rapport au placebo dans les essais ESTEEM-1 et ESTEEM-2. Les différences proportionnelles étaient les suivantes (ESTEEM-1 et ESTEEM-2, respectivement) :
 - PASI 75 : 27,8 % (IC à 95 % de 23,1 à 32,5) et 23,0 % (IC à 95 % de 16,3 à 29,6)
 - PASI 50 : 41,7 % (IC à 95 % de 35,7 à 47,7) et 35,8 % (IC à 95 % de 26,9 à 44,7).
- On observe une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie liée à la santé en faveur de l'apremilast comparativement au placebo selon le score total de l'échelle DLQI (dans les deux essais), la note de l'indice du Questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ - 5D) (dans les deux essais) et l'EVA EQ-5D (ESTEEM-2 uniquement). Les différences moyennes des MC à 16 semaines étaient les suivantes (ESTEEM-1 et ESTEEM-2, respectivement) :
 - DLQI: [REDACTED]
 - Indice de l'EQ-5D : [REDACTED]
 - EVA EQ-5D : [REDACTED]
- Une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients traités par l'apremilast ont répondu au traitement comparativement au placebo selon les échelles sPGA et ScPGA, et ce, dans les deux études. Les différences proportionnelles à 16 semaines sont les suivantes (ESTEEM-1 et ESTEEM-2, respectivement) :
 - Réponse sPGA : [REDACTED]
 - Réponse ScPGA : [REDACTED]
- Selon les différences proportionnelles à 16 semaines, on observe une réduction statistiquement significative de la surface corporelle atteinte (SCA) par la maladie chez les patients traités par l'apremilast comparativement au placebo dans l'essai ESTEEM-1 (-40,78 %; IC à 95 % de -46,34 à -35,21) et ESTEEM-2 (-42,15 %; IC à 95 % de -51,11 à -33,20).

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'essai ESTEEM-1, 69 % des patients traités avec l'apremilast et 56 % des patients recevant le placebo ont signalé un événement indésirable après 16 semaines de traitement, tandis que dans l'essai ESTEEM-2, [REDACTED] des patients traités avec l'apremilast et [REDACTED] des patients recevant le placebo ont subi un événement indésirable. Les événements

indésirables les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée (18 % des patients traités avec l'apremilast contre 7 % des patients recevant le placebo dans les études) et les nausées (17 % des patients traités avec l'apremilast et 7 % des patients recevant le placebo).

- Les événements indésirables graves ont été signalés chez 2 % des patients du groupe recevant l'apremilast et 3 % des patients du groupe placebo après 16 semaines de traitement dans l'essai ESTEEM-1 et chez [REDACTED] des patients des groupes recevant l'apremilast et le placebo dans l'essai ESTEEM-2.
- Les abandons en raison d'événements indésirables se sont produits chez 5 % et [REDACTED] des patients traités par l'apremilast et 3 % et [REDACTED] des patients traités par placebo dans les essais ESTEEM-1 et ESTEEM-2, respectivement. La cause d'abandon de l'étude la plus fréquemment invoquée était les nausées.

Cout et rentabilité

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité comparative de l'apremilast vis-à-vis des « soins palliatifs » (visites chez le médecin sans traitement actif — traitement symptomatique), méthotrexate, cyclosporine et produits biologiques (adalimumab, étanercept, ustekinumab et infliximab) chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère (PASI \geq 12, SCA \geq 10 % et scores sPGA \geq 3) candidats à la photothérapie ou à la thérapie systémique. L'analyse a été effectuée dans la perspective du payeur public sur un horizon temporel de 10 ans. L'analyse est basée sur le modèle de Markov, dans lequel la réponse (PASI 75) a été évaluée après une période d'essai et ensuite toutes les quatre semaines pour déterminer la poursuite ou non du traitement ou la permutation avec un traitement symptomatique (patients n'ayant pas répondu au traitement ou ayant abandonné la thérapie). Les données concernant l'efficacité comparative de tous les éléments de comparaison, en termes de réponse selon l'échelle PASI, proviennent de la MAR commanditée par le fabricant, tandis que les taux annuels d'abandon thérapeutique sont fondés sur les valeurs publiées dans la documentation. Le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) pour chacun des éléments de comparaison a été calculé par rapport au traitement symptomatique. Le fabricant a indiqué que l'apremilast était associé à un RCUD de 97 607 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement symptomatique, ce qui est plus élevé que pour le méthotrexate, mais moins élevé que pour la cyclosporine et les produits biologiques.

Le PCEM a relevé un certain nombre de lacunes dans l'analyse du fabricant, à savoir :

- Le fabricant a présenté un RCUD pour chacun des éléments de comparaison par rapport au traitement symptomatique. Toutefois, l'analyse séquentielle n'est pas indiquée.
- Le fabricant n'a fourni aucune information sur la rentabilité pour la population de patients associée à l'inscription initiale du médicament [REDACTED]
- Les hypothèses relatives à l'utilisation du méthotrexate et de la cyclosporine ont biaisé les résultats en faveur de l'apremilast : les taux plus élevés d'abandons associés au méthotrexate par rapport à l'apremilast sont tenus pour acquis; un multiplicateur de désutilité a été appliqué au méthotrexate et à la cyclosporine pour justifier les événements indésirables, tandis que ces derniers n'ont pas été pris en compte pour d'autres comparateurs.
- Le produit biologique ultérieur (PBU) infliximab n'a pas été inclus comme comparateur.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 8 avril 2015; Reconsidération du CCEM – 15 juillet 2015

Avis de recommandation finale — 22 juillet 2015

© ACMTS, 2015

Page 5 de 7

- Il subsiste une incertitude au sujet de l'AVAQ signalée en raison de l'application indirecte de l'échelle PASI aux services publics.

Si on considère l'analyse séquentielle à l'aide des résultats du scénario de référence du fabricant, quelle que soit la volonté d'un décideur de payer par AVAQ, l'apremilast n'est pas préférable au méthotrexate ou à l'adalimumab (dominance étendue).

D'après les analyses justifiant les lacunes précitées (p. ex., recours à d'autres hypothèses concernant le méthotrexate), l'apremilast est plus coûteux et est associé avec [REDACTÉ] comparativement au méthotrexate (autrement dit, dominance du méthotrexate sur l'apremilast). Lors de l'inclusion du PBU infliximab et des autres hypothèses concernant la cyclosporine, quelle que soit la volonté d'un décideur de payer par AVAQ, l'apremilast n'est pas préférable à la cyclosporine et à l'infliximab (domination étendue).

À la dose recommandée de 30 mg deux fois par jour, le coût quotidien de l'apremilast revient à [REDACTÉ] \$, ce qui se traduit par un coût annuel de [REDACTÉ] \$ la première année et de [REDACTÉ] \$ les années suivantes. Le coût annuel de l'apremilast est plus élevé que celui du méthotrexate (132 \$ à 464 \$) et de la cyclosporine (1 304 \$ à 1 578 \$), mais moins élevé que celui des produits biologiques (adalimumab 40 mg : 19 249 \$ à 20 730 \$; étanercept 50 mg : 20 313 \$ à 25 000 \$; ustékinumab 45 mg et 90 mg : 20 669 \$ à 22 966 \$; infliximab (Rémicade) 5 mg/kg : 32 096 \$ à 39 502 \$; PBU infliximab (Inflectra) 5 mg/kg : 21 125 \$ à 26 000 \$), selon les barèmes des prix actuels.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Bien que les groupes de patients ont insisté sur leur désir d'essayer un autre traitement efficace et plus sûr que ceux actuellement sur le marché, les données des essais ne fournissent aucune preuve de l'efficacité et de l'innocuité de l'apremilast par rapport aux autres thérapies actives. Par ailleurs, les données donnent à penser que la proportion de patients ayant reçu l'apremilast dans les essais et qui ont observé une diminution significative des symptômes était nettement inférieure à la proportion de patients ayant reçu l'apremilast et qui ont signalé une diminution similaire lors de l'enquête.
- La monographie de produit, dans les sections de mises en garde et de précautions, déclare que « l'Otezla peut occasionner une perte de poids » et « dans des études de Phase III, une perte de poids cliniquement significative a été observée. »

Lacunes de la recherche :

Le CCEM souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'existe aucune comparaison directe de l'apremilast avec les autres traitements approuvés pour la gestion du psoriasis en plaques. Le fabricant procède actuellement à un essai contrôlé actif visant à comparer l'apremilast avec l'étanercept. Cependant, l'essai est en cours et les résultats n'étaient pas encore connus au moment du présent examen.
- L'efficacité et le profil d'innocuité à long terme de l'apremilast dans le traitement du psoriasis en plaques nécessitent une évaluation poussée.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani et D^r Harindra Wijeyesundera.

Absences :

8 avril 2015 : aucune

15 juillet 2015 : aucune

Conflits d'intérêts :

8 avril 2015 : aucun

15 juillet 2015 : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'attention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux CDR Confidentiality Guidelines.

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-elles destinées à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.