



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION

### **APRÉMILAST (DEMANDE DE RECONSIDÉRATION)**

**(Otezla — Celgene inc.)**

**Indication : le psoriasis en plaques modéré ou grave**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'aprémilast dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement systémique, sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

#### **Critères cliniques**

- Réservé aux cas documentés de réponse insuffisante, de contreindication ou d'intolérance aux traitements systémiques classiques comme le méthotrexate et la cyclosporine.
- Même s'il y est admissible, le patient ne peut pas être traité par un biomédicament en raison d'une contreindication, plus précisément d'une infection grave ou à répétition due à des biomédicaments, d'une hépatite B chronique ou d'un cancer en phase active.
- Arrêt du traitement par l'aprémilast en l'absence d'une réponse PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) en 16 semaines.

#### **Conditions**

- Un dermatologue participe à la prise en charge du patient.
- Une baisse de prix.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Un essai clinique comparatif randomisé (LIBERATE [N = 250]) a démontré la supériorité statistiquement significative de l'aprémilast à raison de 30 mg deux fois par jour sur le placebo dans l'obtention d'une réponse PASI 75 (différence en pourcentage de 27,5 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 14,9 % à 40,1 %];  $P < 0,001$ ) et dans l'amélioration du score Dermatology Life Quality Index (DLQI) en 16 semaines de traitement de patients qui ont répondu insuffisamment, sont intolérants ou présentent une contreindication à un traitement systémique classique du psoriasis en plaques modéré ou grave.
2. Il n'y a pas d'études comparant directement l'aprémilast aux traitements systémiques classiques ou aux biomédicaments. L'essai clinique LIBERATE comprend une comparaison illustrant la supériorité statistiquement significative de l'étanercept à la dose de 50 mg en injection sous-cutanée une fois par jour sur le placebo sous l'angle de la réponse PASI 75 en 16 semaines (différence en pourcentage de ■■■ % (IC à 95 % de ■■■ à ■■■);

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM — le 20 juillet 2016; réexamen du CCEM — le 19 octobre 2016

Avis de recommandation finale — le 26 octobre 2016

© ACMTS, 2016

page 1 sur 7  
SR0478

$P < \text{████████}$ ). Toutefois, l'étude n'est pas conçue pour comparer directement l'aprémilast à l'étaercept. Une métaanalyse en réseau présentée par le fabricant ██████████

3. Les analyses de la modélisation pharmacoéconomique du fabricant effectuées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS démontrent que le rapport cout/utilité différentiel de l'aprémilast comparativement au traitement standard s'élève à 105 935 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ); par conséquent, au prix indiqué de ██████ \$ le comprimé de 10 mg, de 20 mg ou de 30 mg, l'aprémilast n'est pas une option thérapeutique rentable dans la prise en charge du psoriasis en plaques.

### Contexte :

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4); Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement systémique. Le médicament est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite psoriasique évolutive chez l'adulte qui n'a pas répondu suffisamment, qui est intolérant ou qui présente une contreindication à un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM). Il est offert en comprimés de 10 mg, de 20 mg et de 30 mg, et la posologie recommandée est de 30 mg deux fois par jour.

### Historique des demandes d'examen :

Le CCEM a examiné déjà l'aprémilast dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave et a recommandé de ne pas l'inscrire sur la liste des médicaments assurés (voir la recommandation finale du 22 juillet 2015). Voici les motifs de cette recommandation :

1. Bien que deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), ESTEEM-1 (N = 844) et ESTEEM-2 (N = 413), démontrent la supériorité de l'aprémilast sur le placebo des points de vue de l'atténuation des symptômes de la maladie et de l'amélioration de la qualité de vie, le bénéfice clinique de l'aprémilast comparativement aux autres traitements offerts, y compris les traitements par la voie orale à l'efficacité établie dans cette indication, ne peut être évalué pour cause d'insuffisance de preuves en l'absence de comparaisons directes.
2. En dépit de lacunes importantes, la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant indique dans ses constatations que ██████████ dans le traitement du psoriasis en plaques.
3. En raison de l'insuffisance de preuves, on ne peut évaluer l'aprémilast dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte qui a répondu insuffisamment, qui est intolérant ou qui présente une contreindication au traitement systémique classique.

Le CCEM souligne l'absence de preuves cliniques et pharmacoéconomiques soutenant la place de l'aprémilast après le traitement systémique classique et avant les biomédicaments.

La première revue systématique du PCEM au sujet de l'aprémilast englobe deux ECR pivots de phase 3, à double insu et comparatifs avec placebo. Les participants de ces deux essais cliniques, ESTEEM-1 et ESTEEM-2, sont atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave depuis au moins 12 mois avant la répartition aléatoire dans les groupes d'intervention; ils sont répartis ainsi dans un rapport de 2:1 dans les groupes de l'aprémilast et du placebo. Les deux

études comportent une phase initiale à double insu de 16 semaines, sur laquelle se penche principalement la revue systématique.

Le fabricant appuie sa nouvelle demande d'examen sur la nouvelle information clinique qu'offre l'étude PSOR-010 (LIBERATE). Cette étude était en cours au moment de la première demande d'examen de l'aprémilast et ne faisait donc pas partie de la revue systématique initiale du PCEM.

### **Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :**

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes de psoriasis en plaques.

### **Observations de patients**

Voici le résumé de l'information transmise par l'Alliance canadienne des patients en dermatologie en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Le psoriasis se caractérise par des plaques et des lésions prurigineuses et douloureuses pouvant saigner, se fissurer, former des croûtes et s'écailler. Ces symptômes peuvent perturber le sommeil, entraver la participation à des sports et l'exécution des tâches courantes, être la cause d'absentéisme et entraîner la perte de l'emploi. Les lésions au visage et à d'autres endroits visibles altèrent la perception de l'attractivité, tandis que les lésions génitales influent sur le rapport à la sexualité. La stigmatisation, la dépression, la honte et les sentiments d'impuissance et de frustration et l'isolement comptent au nombre des répercussions psychosociales de la maladie.
- Les traitements offerts à l'heure actuelle comprennent des onguents, des crèmes et des gels topiques, le méthotrexate, la cyclosporine, l'éta nercept, l'adalimumab, l'infliximab, l'ustékinumab et la photothérapie. Les effets indésirables de ces traitements se produisent au foie et au rein et englobent en outre la nausée, la céphalée et la sensation de malaise.
- Les patients insistent sur l'importance d'avoir à leur disposition de multiples options thérapeutiques, car les traitements ne sont pas efficaces pour tous et certains, efficaces au début, finissent par perdre leur efficacité.
- En outre, ils préfèrent le traitement par la voie orale au traitement administré par perfusion ou injection.

### **Essais cliniques**

La revue systématique porte sur une étude, LIBERATE, à double insu, à répartition aléatoire et comparative comportant trois groupes, le placebo, l'éta nercept et l'aprémilast, évalués chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave qui ont répondu insuffisamment, sont intolérants ou présentent une contreindication à des traitements systémiques classiques. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1:1 dans les groupes de l'aprémilast à la dose de 30 mg deux fois par jour, de l'éta nercept à raison de 50 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine et du placebo apparié durant une période de traitement à double insu de 16 semaines. L'essai clinique est conçu pour comparer l'aprémilast au placebo et l'éta nercept au placebo, mais pas pour comparer l'aprémilast à l'éta nercept; ainsi, l'absence de comparaison directe entre les deux traitements de référence limite la portée de la revue systématique.

### Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- la proportion de patients présentant une réponse PASI 75;
- la proportion de patients manifestant une réponse Static Physician's Global Assessment (sPGA);
- la variation en pourcentage de la surface corporelle atteinte dans la période à l'étude;
- la proportion de patients présentant une réponse PASI 50;
- la qualité de vie liée à la santé selon la variation de l'indice initial DLQI et du score au sommaire de l'état mental du Short Form (36) Health Survey (SF-36);
- la proportion de patients dont l'évaluation selon le Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA) indique que les lésions sont disparues ou presque disparues.

Dans l'essai clinique LIBERATE, l'évaluation, tous paramètres confondus, a lieu la semaine 16. La proportion de patients présentant une réponse PASI 75 en 16 semaines de traitement est le principal résultat d'intérêt aux fins de l'évaluation de l'efficacité.

L'essai clinique offre des données sur des paramètres importants aux yeux des patients, dont la qualité de vie et divers aspects de l'étendue ou des symptômes de la maladie (p. ex., PASI, PGA, surface corporelle atteinte).

### Efficacité

- La proportion de patients manifestant une réponse PASI 75 est plus grande avec l'aprémilast qu'avec le placebo (différence de proportion entre les deux de 27,5 % [IC à 95 % de 14,9 à 40,1],  $P < 0,0001$ ). C'est le cas également de l'éтанercept grâce auquel la proportion de patients présentant une réponse PASI 75 est plus grande qu'avec le placebo (différence de proportion entre les deux de [ ] % [IC à 95 % de [ ] à [ ]],  $P < [ ]$ ).
- Comparativement aux patients prenant le placebo, les patients traités par l'aprémilast sont plus nombreux à présenter une réponse PASI 50 en 16 semaines, et la différence entre les groupes est statistiquement significative. Il en va de même pour les patients traités par l'éтанercept qui manifestent une réponse PASI 50 en 16 semaines en plus grande proportion que ceux du groupe du placebo; cependant, on ne peut se prononcer quant à la portée statistique de la différence en raison de [ ] .
- Les patients traités par l'aprémilast et ceux traités par l'éтанercept sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à obtenir une réponse PASI 90 en 16 semaines, et les différences sont statistiquement significatives, [ ] . Le clinicien expert consulté par le PCEM pour les besoins de la présente revue systématique estime que, même si la réponse PASI 75 demeure un choix raisonnable comme principal critère d'évaluation de l'efficacité, les attentes en matière de réussite thérapeutique ont évolué, et la réponse PASI 90 a déclassé la réponse PASI 50 en tant que critère pertinent.
- Bien que l'aprémilast soit à l'origine d'une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique du score total DLQI par rapport au score initial, comparativement au placebo, ce n'est pas le cas lorsque l'aprémilast est comparé au placebo selon le [ ] . Selon toute apparence, l'éтанercept améliore lui aussi [ ] et [ ] par rapport aux valeurs initiales, comparativement au placebo; toutefois, la portée

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 20 juillet 2016; réexamen du CCEM — le 19 octobre 2016

Avis de recommandation finale — le 26 octobre 2016

© ACMTS, 2016

page 4 sur 7

statistique de la différence n'a pu être évaluée en raison de [REDACTED]. Bien que l'efficacité de l'aprémilast sous l'angle de la qualité de vie liée à la santé ne soit pas uniforme, au vu de la réponse statistiquement significative et d'importance clinique en vertu d'un instrument adapté précisément à la maladie, comparativement à celle obtenue avec le placebo, même s'il n'y a pas de différence statistiquement significative à l'instrument générique [REDACTED], le clinicien expert conclut que le DLQI est sans doute l'instrument de mesure le plus pertinent en pratique clinique.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Dans l'essai clinique LIBERATE, les incidents indésirables graves sont plus nombreux avec l'aprémilast qu'avec l'étanercept (4 % contre 1 %). Aucun des patients prenant le placebo n'a subi d'incident indésirable grave.
- Les incidents indésirables sont plus nombreux avec l'aprémilast qu'avec l'étanercept (70 % contre 53 %)
- Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents avec l'aprémilast qu'avec l'étanercept (4 % contre 2 %).
- La perte de poids est l'effet néfaste le plus notable de l'aprémilast, et le fabricant fait état de la variation de poids à la rubrique innocuité de l'essai LIBERATE. Les patients traités par l'aprémilast sont plus nombreux que les patients prenant le placebo à perdre du poids dans une proportion de > 5 % à 10 % ([REDACTED] patients contre [REDACTED]), alors que la baisse de poids rapportée en tant qu'incident indésirable est le lot de [REDACTED] patients dans chacun des groupes.
- Aucune autre préoccupation en matière d'innocuité n'a été soulevée lors de la phase de prolongation de l'étude LIBERATE; cependant, on ne peut tirer de conclusion ferme des données de cette phase étant donné que le suivi n'est que de 52 semaines, qu'il n'y a pas de groupe comparatif, que la population est triée sur le volet et que les résultats semblent varier en fonction des données manquantes. Par conséquent, l'innocuité à long terme de l'aprémilast est toujours inconnue.

### **Cout et rentabilité**

Le prix de l'aprémilast indiqué à titre confidentiel est de [REDACTED] \$ le comprimé de 30 mg. À la posologie recommandée de 30 mg deux fois par jour, le cout journalier du traitement par l'aprémilast est de [REDACTED] \$, soit un cout annuel de [REDACTED] \$ la première année et de [REDACTED] \$ les années subséquentes.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare l'aprémilast et des biomédicaments (adalimumab, étanercept, infliximab, le produit biologique ultérieur [PBU] d'infliximab, sécukinumab et ustékinumab) au traitement standard (médicaments en application topique, photothérapie et consultations médicales) dans la prise en charge du psoriasis en plaques modéré ou grave chez des patients qui n'ont pas répondu suffisamment, qui sont intolérants ou qui présentent une contre-indication à des traitements systémiques classiques. L'analyse adopte la perspective du système de santé public canadien et s'inscrit dans l'horizon temporel de 10 ans. Elle repose sur un modèle Markov selon lequel la réponse (PASI 75) est évaluée après une période d'essai, puis toutes les quatre semaines, pour déterminer si le traitement se poursuit ou si le patient passe au traitement standard en raison de l'absence de réponse, de perte d'efficacité ou de survenue d'incidents indésirables. Les données sur l'efficacité comparative des médicaments sous l'angle de la réponse PASI proviennent d'une méta-analyse en réseau parrainée par le



fabricant, alors que les taux d'abandons annuels sont tirés de la documentation. Le fabricant conclut que, comparativement au traitement standard, l'aprémilast est l'option la plus rentable avec un RCUD de 83 480 \$ l'AVAQ, puis vient le PBU d'Infliximab (RCUD séquentiel de 99 747 \$ l'AVAQ comparativement à l'aprémilast). Les autres options sont soit dominées, soit largement dominées (moins efficaces et plus coûteuses qu'une autre option ou qu'une combinaison d'options comparatives).


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

- Le fabricant a passé outre des comparateurs pertinents dans la population de patients dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada. Les preuves donnent à penser que l'aprémilast ne serait pas plus efficace que le méthotrexate ou la cyclosporine, mais il est beaucoup plus coûteux que ces deux médicaments. En conséquence, l'aprémilast est probablement dominé par le méthotrexate.
- La nouvelle information clinique présentée par le fabricant ne vient pas dissiper les préoccupations soulevées déjà par le CCEM au sujet de l'absence de comparaison directe avec d'autres traitements qui permettrait d'en déterminer l'efficacité clinique relative.
- Le codage incorrect du gain d'AVAQ chez les patients soumis au traitement standard biaise les résultats qui deviennent favorables à l'aprémilast.
- Les postulats selon lesquels les taux d'abandon de traitement toutes causes confondues sont les mêmes pour tous les comparateurs sont contestables.
- Les hypothèses ayant trait au calendrier de monitoring et de tests en laboratoire ne sont pas représentatives de ce qui se fait pratique clinique.
- L'horizon temporel de 10 ans est trop long compte tenu de l'incertitude au sujet de la durabilité de la réponse PASI et de la durée du traitement dans la pratique.

Dans ses analyses qui pallient certaines des limites ci-dessus (c.-à-d. correction du codage d'utilité, modification des coûts du monitoring et horizon temporel ramené à cinq ans), le PCEM en arrive au RCUD de 105 935 \$ pour l'aprémilast comparativement au traitement standard; l'aprémilast est largement dominé par le traitement standard et le PBU d'Infliximab. Une baisse de prix de plus de 50 % serait nécessaire pour que le RCUD s'abaisse en deçà de 50 000 \$ l'AVAQ, par comparaison avec le traitement standard, dans le scénario de référence du PCEM. D'après les preuves cliniques dont dispose le PCEM, l'aprémilast est dominé (moins efficace et plus cher) par le méthotrexate.

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

-   
d'après la métaanalyse en réseau du fabricant. Par conséquent, le traitement par les biomédicaments plus efficaces (et rentables possiblement) plutôt qu'avec l'aprémilast est probablement une option plus souhaitable pour les patients.
- Le Comité note que les patients qui ont répondu insuffisamment, qui sont intolérants ou qui présentent une contre-indication aux traitements systémiques classiques et pour qui les biomédicaments sont impensables, sont vraisemblablement peu nombreux.
- Le Comité souligne l'absence d'information sur le rapport coût/efficacité de l'aprémilast dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez les patients qui ont répondu

insuffisamment, qui sont intolérants ou qui présentent une contraindication à des traitements systémiques classiques et pour qui les biomédicaments sont impensables.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Absences :

**Le 20 juillet 2016** : aucune

**Le 19 octobre 2016** : aucune

### Conflits d'intérêts

Aucune

### À propos du présent document :

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

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou 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 il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

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.