

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Bimékizumab (Bimzelx)

Indication : Dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à un traitement à action générale ou à la photothérapie.

Promoteur : UCB Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Bimzelx?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Bimzelx dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Bimzelx serait remboursé chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques modéré ou grave admissible à un traitement à action générale ou à la photothérapie, selon des modalités semblables à celles d'autres inhibiteurs de l'interleukine 17 remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le même contexte.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Bimzelx ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un dermatologue, et que son coût est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes de quatre essais cliniques montrent que Bimzelx améliore l'état de la peau comparativement au placebo et à trois autres médicaments biologiques : l'adalimumab, l'ustékinumab et le sécukinumab.
- Bimzelx pourrait combler des besoins importants pour les patients, notamment en faisant disparaître les lésions.
- L'efficacité et l'innocuité à long terme de Bimzelx comparativement à celles d'autres médicaments biologiques contre le psoriasis sont incertaines en raison de la courte durée des essais cliniques et d'autres limites des données probantes.
- D'après l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Bimzelx ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; son prix doit être réduit d'au moins 41 %.
- L'impact budgétaire triennal de Bimzelx ne peut être déterminé en raison de limites dans l'analyse d'impact budgétaire du promoteur que l'ACMTS n'a pas pu pallier. Le promoteur estime l'impact budgétaire triennal à 20 millions de dollars.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le psoriasis en plaques?

Le psoriasis en plaques est une maladie de la peau caractérisée par des plaques rouges, floconneuses et croustées qui peuvent causer des démangeaisons et des douleurs et avoir des répercussions négatives sur la vie sociale et professionnelle. Près de 1 million de personnes au Canada vivent avec le psoriasis, dont le tiers a une maladie modérée ou grave.

Besoins non comblés en contexte de psoriasis en plaques

Bien que de nombreux traitements soient approuvés au Canada contre le psoriasis en plaques modéré ou grave, il se peut que certains patients n'y répondent pas. D'autres options thérapeutiques sont donc nécessaires pour ces personnes.

Combien coûte Bimzelx?

Le traitement par Bimzelx devrait coûter environ 30 631 \$ par patient la première année et 22 921 \$ par patient les années subséquentes, si l'on présume que 8,5 % des patients pèsent 120 kg ou plus et recevraient une dose toutes les 4 semaines.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du bimékizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à la photothérapie ou au traitement à action générale, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

Dans 4 études randomisées, menées à double insu et contrôlées par placebo et comparateurs actifs (PS0009, PS0008, PS0013 et PS0015) auprès de patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave admissibles à la photothérapie ou à un traitement à action générale, le traitement par le bimékizumab est associé à une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de l'état de la peau (réduction du score PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*] de 90 % ou 100 %) comparativement au placebo, à l'ustékinumab, à l'adalimumab et au sécukinumab à la semaine 16. Étant donné la totalité des données probantes, le CCEM conclut que le bimékizumab répond à certains des besoins prioritaires ciblés par les patients, en particulier l'élimination des lésions.

Les limites associées à la méthodologie des études PS0009, PS0008, PS0013 et PS0015 ainsi que la courte durée des essais dans le contexte d'un traitement qui devrait être administré à vie entraînent des incertitudes quant à l'efficacité et l'innocuité cliniques à long terme du bimékizumab comparativement à celles de l'ustékinumab, de l'adalimumab et du sécukinumab. Il n'y a pas de données probantes comparant directement l'efficacité et l'innocuité du bimékizumab à celles d'autres inhibiteurs de l'interleukine (IL) 17 (ixékizumab, brodalumab), et la comparaison de traitements indirecte (CTI) disponible est associée à une incertitude substantielle en raison de l'hétérogénéité des essais inclus.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le bimékizumab et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 2 475 397 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au brodalumab. À ce RCED, le bimékizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques modéré ou grave admissible à la photothérapie ou au traitement à action générale. Une réduction du prix d'au moins 41 % est nécessaire afin que le traitement soit considéré comme rentable à ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. L'admissibilité au remboursement du bimékizumab est fondée sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement des autres inhibiteurs de l'IL-17 dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte.	Bien que le bimékizumab se soit avéré supérieur au sécukinumab (un autre inhibiteur de l'IL-17) pour certains critères d'évaluation (p. ex., PASI90 ou PASI100), on ne sait pas s'il répond à un besoin qui n'est pas comblé par un des autres inhibiteurs de l'IL-17.
Renouvellement	
2. Les modalités de renouvellement du remboursement du bimékizumab sont semblables à celles des autres inhibiteurs de l'IL-17 actuellement remboursés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte.	Rien ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement du bimékizumab devaient être différentes de celles des autres inhibiteurs de l'IL-17 remboursés. Le clinicien expert fait remarquer que la place du bimékizumab dans le traitement est conforme à celle d'autres inhibiteurs de l'IL-17.
Prescription	
3. Le patient est suivi par un dermatologue.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de psoriasis en plaques modéré ou grave pour veiller à ce que le bimékizumab soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié. En outre, plusieurs médicaments biologiques peuvent être envisagés au moment de choisir le traitement qui convient le mieux, et le dermatologue est le mieux placé pour faire ce choix, car il connaît bien ce paradigme thérapeutique.
4. Le bimékizumab n'est pas administré en combinaison avec d'autres traitements biologiques utilisés contre le psoriasis en plaques modéré ou grave.	Aucune donnée probante ne montre de bénéfice du bimékizumab lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres médicaments biologiques chez le patient atteint de psoriasis en plaques modéré ou grave.
Prix	
5. Une réduction du prix.	Le RCED du bimékizumab est de 2 475 397 \$ l'AVAQ comparativement au brodalumab. Le RCED élevé est principalement causé par le gain d'AVAQ très faible. Une réduction du prix du bimékizumab de 41 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au prix accessible au public du traitement de rechange le moins dispendieux.
Faisabilité de l'adoption	
6. La faisabilité de l'adoption du bimékizumab doit être abordée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IL = interleukine; PASI = Psoriasis Area and Severity Index (zone atteinte et gravité du psoriasis); PASI90 = réduction de 90 % du score PASI; PASI100 = réduction de 100 % du score PASI; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CCEM et les régimes, sont résumés dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1	La monographie stipule que pour les patients pesant 120 kg et plus qui ne parviennent pas à une réponse cutanée complète, on peut envisager la poursuite d'une posologie de 320 mg de bimékizumab toutes les 4 semaines 16 semaines après l'amorce du traitement. Le CCEM note que d'autres médicaments biologiques pourraient devoir être envisagés chez les patients pesant 120 kg et plus qui ont besoin d'une dose toutes les 4 semaines après la semaine 16 puisque les coûts du traitement par le bimékizumab seraient deux fois plus élevés pour ces patients durant le traitement d'entretien.

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Points de discussion

- Plusieurs médicaments biologiques sont approuvés dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave au Canada. Le bimékizumab est le quatrième inhibiteur de l'IL-17 approuvé au Canada; les autres sont le brodalumab, le sécukinumab et l'ixékizumab. De plus, il y a quatre inhibiteurs de l'IL-23 ou des IL-12/23 et quatre inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) approuvés dans le traitement du psoriasis en plaques. Aucune donnée probante issue d'une comparaison directe n'indique que le bimékizumab est supérieur au brodalumab ou à l'ixékizumab.
- Le CCEM fait remarquer que les seules données probantes comparatives à long terme disponibles sur le bimékizumab proviennent d'une comparaison avec le sécukinumab ou l'ustékinumab; ces données laissent croire que les effets du traitement sont maintenus jusqu'à un an. Cependant, les données à plus long terme sont limitées puisqu'elles n'incluent pas de groupe témoin (PS0008), ne maintiennent pas la randomisation (période d'entretien dans l'étude PS0015), excluent les patients qui ne présentent pas de réponse au traitement (PS0013), ou n'utilisent pas le schéma posologique recommandé par Santé Canada (posologie d'entretien toutes les 4 semaines utilisée chez les patients pesant moins de 120 kg [PS0009, PS0015 et PS0013]). Comme le psoriasis en plaques exige un traitement à vie, des questions demeurent quant à l'efficacité et à l'innocuité à long terme du bimékizumab par rapport aux autres médicaments biologiques dans l'indication à l'étude.
- La CTI soumise par le promoteur donne à penser que le bimékizumab serait plus efficace pour induire une réduction du score PASI de 90 % (PASI90) ou de 100 % (PASI100) que les autres inhibiteurs de l'IL-17 (ixékizumab, brodalumab, sécukinumab), les inhibiteurs de l'IL-23 ou des IL-12/23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustékinumab) et les inhibiteurs du TNF alpha (infliximab, étanercept, certolizumab pégol ou adalimumab). Plusieurs sources d'hétérogénéité sont soulevées dans les essais inclus dans la CTI, et on ne sait pas avec certitude si les méthodes utilisées pour tenir compte des biais potentiels

sont adéquates ou si les différences entre les groupes pour certaines comparaisons sont cliniquement importantes.

- En plus d'accorder une très grande importance à l'élimination des lésions cutanées, les groupes de défense des intérêts patients mentionnent également le besoin d'avoir un traitement qui améliore la QVLS et dont les effets indésirables sont minimales. Les données disponibles sur l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI - *Dermatology Life Quality Index*) donnent à penser que le bimékizumab pourrait être associé à de plus grands bénéfices à court terme en matière de QVLS que le placebo, l'adalimumab ou l'ustékinumab, mais pas que le sécukinumab. Cependant, le bénéfice potentiel du bimékizumab sur le plan de la QVLS demeure inconnu, principalement puisque les critères d'évaluation relatifs à la QVLS dans les études PS0009, PS0008, PS0013 et PS0015 ne sont pas inclus dans la hiérarchisation des tests. De plus, la CTI présentée par le promoteur n'évalue pas la QVLS ou l'innocuité comparatives. Ainsi, on ne sait pas avec certitude si le bimékizumab améliorerait la QVLS ou entraînerait un taux plus faible d'événements indésirables par rapport aux autres traitements biologiques actuellement disponibles dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte.
- Comme les études PS0009, PS0008, PS0013 et PS0015 excluent les patients n'ayant pas répondu aux inhibiteurs de l'IL-17 ou à plus d'un médicament biologique autre qu'un inhibiteur de l'IL-17 par le passé, les effets thérapeutiques du bimékizumab chez ces patients sont inconnus.
- Le CCEM fait remarquer que les infections fongiques (le plus souvent la candidose buccale) sont plus fréquentes dans les groupes du bimékizumab que dans les groupes des comparateurs dans l'ensemble des études. Cependant, la fréquence des retraits en raison d'un événement indésirable est semblable entre les groupes, ce qui laisse croire que ces infections fongiques ne limitent pas le traitement. De plus, aucune infection fongique généralisée n'est survenue durant les essais et les infections graves ont généralement été peu fréquentes.
- Les analyses économique et de l'impact budgétaire sont fondées sur l'hypothèse selon laquelle 8,5 % des patients recevraient le bimékizumab toutes les 4 semaines plutôt que toutes les 8 semaines durant la phase d'entretien. L'impact budgétaire et le RCED augmenteraient légèrement si plus de 8,5 % des patients recevaient la posologie plus fréquente dans la phase d'entretien. Ainsi, la réduction du prix nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ pourrait être plus importante que les 41 % estimés.

Contexte

Santé Canada a autorisé le bimékizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à un traitement à action générale ou à la photothérapie (proposition). Le bimékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui appartient à la classe des inhibiteurs de l'IL-17. Il est offert en seringue ou en auto-injecteur prérempli de 160 mg/ml. La posologie recommandée est de 320 mg, administrés en deux injections sous-cutanées de 160 mg, toutes les 4 semaines pour les 16 premières semaines, puis de 320 mg toutes les 8 semaines par la suite. Chez les patients pesant 120 kg et plus qui n'obtiennent pas de réponse cutanée complète, une posologie de 320 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée après la semaine 16. À la discrétion du prescripteur, l'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients qui ne montrent aucune amélioration après 16 semaines de traitement.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen de quatre essais contrôlés randomisés (ECR) multicentriques et menés à double insu auprès de patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave qui sont admissibles à la photothérapie ou au traitement à action générale;
- les observations des patients recueillies par des groupes de défense des intérêts patients : la Psoriasis Society of Canada, l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP) et le Réseau canadien du psoriasis (RCP);
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Deux réponses à l'appel d'observations des patients de l'ACMTS sur la demande concernant le bimekizumab ont été reçues : une de la Psoriasis Society of Canada et un document conjoint de l'ACPP et du RCP. Les renseignements utilisés pour rédiger les documents proviennent de données d'appels téléphoniques avec des patients atteints de psoriasis et d'un sondage hébergé sur les sites Web de l'ACPP et du RCP qui a été envoyé aux cliniques menant des essais sur le bimekizumab afin qu'elles le transmettent à leurs patients. Au total, 95 réponses au sondage ont été reçues en plus d'une entrevue téléphonique avec un participant à un essai sur le bimekizumab.

Le groupe de patients décrit le psoriasis comme une maladie inflammatoire chronique qui peut entraîner des problèmes potentiellement invalidants. La plupart des patients affirment vivre avec l'arthrite psoriasique; environ la moitié de tous les répondants décrivent leur psoriasis comme étant modéré ou grave. Les symptômes courants ressentis par plus des deux tiers des patients sont la peau floconneuse, les démangeaisons, les rougeurs et les poussées, et plus de la moitié des patients ressentent de la douleur. La plupart des patients affirment que les symptômes du psoriasis ont des répercussions sur leur vie sociale, leur estime personnelle, leur santé mentale, leur vie intime, leur sommeil et leur travail. De nombreux patients disent sentir que leurs symptômes ne sont pas maîtrisés efficacement par les traitements actuels. La plupart des patients indiquent qu'une amélioration à leur qualité de vie ou une réduction des symptômes serait un résultat important du traitement en plus d'une réponse plus rapide au traitement, d'une élimination des lésions, ou d'une guérison. De plus, un nouveau traitement devrait avoir moins d'effets indésirables, être abordable, aider à réduire les symptômes persistants et être plus facile à prendre.

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Selon le clinicien expert consulté aux fins de cet examen, aucun des traitements disponibles contre le psoriasis en plaques ne permet de guérison, et un besoin non comblé demeure d'avoir un traitement hautement efficace et sûr qui soit accessible et facile à utiliser. Le clinicien expert affirme que le traitement idéal procurerait une réponse PASI100 soutenue chez tous les patients et aurait un risque faible d'effets indésirables, limiterait ou éliminerait les effets négatifs du psoriasis sur la QVLS, et aurait des effets positifs sur au moins une des maladies comorbides, particulièrement l'arthrite psoriasique.

D'après le clinicien expert, il est peu probable que le bimékizumab entraîne un changement dans le paradigme de traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave puisqu'on s'attend à ce que le méthotrexate ou la cyclosporine doive avoir été utilisé au préalable pour le remboursement. En tant que quatrième inhibiteur de l'IL-17 approuvé au Canada dans le traitement du psoriasis en plaques, le bimékizumab est un agent additionnel efficace dans l'arsenal thérapeutique, ce qui fait donc augmenter les probabilités que le patient trouve un agent qui fonctionne bien et qu'il tolère.

L'expert affirme que le bimékizumab est approprié dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à un traitement à action générale. La plupart des payeurs limiteraient l'utilisation aux patients ayant un score PASI d'au moins 12 et une surface corporelle atteinte de 10 %. Les patients les moins aptes à suivre le traitement par le bimékizumab seraient ceux ayant une maladie de Crohn active ou ceux n'ayant pas répondu à au moins un autre inhibiteur de l'IL-17.

Dans la pratique clinique, la réponse au traitement est évaluée par le score PASI; une réduction du score PASI de 75 % (PASI75) à 16 semaines est considérée comme une amélioration cliniquement importante. Cependant, les cliniciens s'attendent à ce que les patients atteignent un seuil plus élevé d'amélioration avec les médicaments biologiques récents. L'arrêt du bimékizumab serait justifié chez les patients qui n'ont pas atteint ou maintenu la réponse PASI75, chez ceux dont l'arthrite psoriasique comorbide n'est pas adéquatement maîtrisée, qui ont une tumeur maligne à haut risque ou une infection importante, ou qui subissent une chirurgie non urgente.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement du bimékizumab :

- comparateurs pertinents;
- amorçage du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- prescription.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
À la lumière des données probantes disponibles, pensez-vous que le bimékizumab aura des répercussions sur l'algorithme de traitement pour les médicaments biologiques?	Le CCEM partage l'avis du clinicien expert selon lequel le bimékizumab offre aux patients une autre option de traitement parmi les inhibiteurs de l'interleukine approuvés au Canada.
Amorce du traitement	
On constate des différences entre les autorités de la santé quant aux exigences de traitements antérieurs reçus pour être admissible aux médicaments biologiques contre le psoriasis. Selon vous, quels traitements devraient être essayés en premier avant que les patients ne soient admissibles au bimékizumab?	À l'instar du clinicien expert, le CCEM convient que les patients n'ayant pas de contre-indications devraient essayer le méthotrexate et la cyclosporine avant de passer à un médicament biologique, dont le bimékizumab.
Pensez-vous que les critères pour l'amorce du bimékizumab devraient s'harmoniser à ceux des autres médicaments biologiques?	Le CCEM et le clinicien expert estiment que les critères pour l'amorce du bimékizumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
La plupart des autorités de la santé utilisent le PASI et le DLQI pour les autres médicaments biologiques contre le psoriasis en plaques. Pensez-vous qu'il est approprié d'harmoniser les critères de renouvellement du bimékizumab à ceux des autres médicaments biologiques contre le psoriasis en plaques?	Comme le clinicien expert, le CCEM juge que les critères de renouvellement du bimékizumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.
Cessation du traitement	
Le traitement du psoriasis en plaque par des médicaments biologiques est arrêté si aucune réponse n'est obtenue après de 12 à 16 semaines. Les critères d'arrêt du bimékizumab devraient-ils s'harmoniser à ceux des autres médicaments biologiques contre le psoriasis en plaques?	Le CCEM partage l'avis du clinicien expert selon lequel les critères d'arrêt du bimékizumab devraient concorder avec ceux des autres médicaments biologiques.
Prescription	
Est-il approprié d'utiliser le bimékizumab en association avec d'autres traitements à action générale ou biologiques?	Le CCEM et le clinicien expert estiment que le bimékizumab peut être utilisé en combinaison avec des traitements à action générale non biologiques, mais pas avec d'autres médicaments biologiques.

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DLQI = Dermatology Life Quality Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

La revue systématique comprend quatre ECR multicentriques menés à double insu qui évaluent l'innocuité et l'efficacité du bimékizumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave qui sont admissibles au traitement à action générale ou à la photothérapie (PS0009, PS0008, PS0015 et PS0013). Dans les études, de 435 à 743 patients sont randomisés dans des groupes recevant soit le bimékizumab, soit un placebo, l'ustékinumab, l'adalimumab ou le sécukinumab pendant de 48 à 56 semaines. La posologie du bimékizumab était soit de 320 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines ou de 320 mg toute les 4 semaines pour les 16 premières semaines, puis toutes les 8 semaines par la suite. L'étude PS0013 utilise une méthodologie de retrait randomisé, et les patients traités par le bimékizumab qui atteignent une réponse PASI90 à la semaine 16 sont randomisés au groupe du placebo ou au groupe qui continue de recevoir le bimékizumab toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines.

Dans les essais PS0009, PS0008 et PS0013, les critères d'évaluation principaux sont la proportion de patients qui atteignent une réponse PASI90 et un score à l'évaluation globale réalisée par le chercheur (IGA pour *Investigator's Global Assessment*) de 0 ou 1 (soit absence de maladie ou manifestations minimales de maladie), avec une variation d'au moins 2 points entre le début de l'étude et la semaine 16. Le critère d'évaluation principal dans l'étude PS0015 est la proportion de patients qui atteignent une réponse PASI100 à la semaine 16. L'IGA est une évaluation composite sur 5 points effectuée par un médecin de la gravité globale des lésions psoriasiques du patient à un moment précis. Le PASI évalue quant à lui l'étendue et la gravité des lésions psoriasiques et combine une évaluation de la surface corporelle touchée et de la gravité de la desquamation, de l'érythème et de l'induration ou de l'infiltration de la plaque. Le score peut varier de 0 à 72, un score plus élevé représentant une maladie plus grave. Lorsqu'il est question des seuils de réponse thérapeutique, on accepte généralement qu'un score à l'IGA de 0 ou 1, le PASI90 ou le PASI100 représentent des améliorations cliniquement importantes.

L'âge moyen des patients admis varie de 43,5 ans (écart type [ÉT] = 13,1) à 49,7 ans (ÉT = 13,6) dans les groupes de traitement des 4 essais. La plupart des patients sont des hommes (de 64 % à 73 %) de race blanche (de 74 % à 94 %), et leur psoriasis est évalué de modéré à grave selon leur score à l'IGA (de 59 % à 72 %). La plupart des patients (de 69 % à 83 %) ont reçu un traitement à action générale au préalable, qui comprend un traitement biologique chez de 31 % à 44 % des patients et un inhibiteur de l'IL-17 chez de 11 % à 24 % des patients.

Efficacité

Période de traitement initial

Dans l'étude PS0009, 85,0 % des patients du groupe du bimékizumab ont atteint la réponse PASI90 à la semaine 16 comparativement à 49,7 % pour le groupe de l'ustékinumab et à 4,8 % pour celui du placebo. Les différences entre les groupes sont à l'avantage du bimékizumab par rapport à l'ustékinumab (rapport de cotes [RC] = 6,06, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 3,87 à 9,47; P < 0,001) et au placebo (RC = 99,87; IC à 95 % de 34,02 à 293,18; P < 0,001), ce qui démontre que le bimékizumab est supérieur à l'ustékinumab et

au placebo pour ce qui est de la réponse PASI90 à la semaine 16. Les résultats du critère d'évaluation principal, soit la réponse IGA 0/1 à la semaine 16, permettent de tirer des conclusions semblables. À la semaine 16, respectivement 84,1 %, 53,4 % et 4,8 % des patients des groupes du bimékizumab, de l'ustékinumab et du placebo ont obtenu un score à l'IGA de 0 ou 1 (bimékizumab comparé à l'ustékinumab : RC = 4,81; IC à 95 % de 3,10 à 7,47; P < 0,001; bimékizumab comparé au placebo : RC = 118,76; IC à 95 % de 36,70 à 384,31; P < 0,001).

La proportion de patients qui atteignent une réponse PASI90 à la semaine 16 dans l'étude PS0008 est respectivement de 86,2 % et de 47,2 % dans les groupes du bimékizumab et de l'adalimumab, et le RC est à l'avantage du bimékizumab par rapport à l'adalimumab (RC = 7,46; IC à 95 % de 4,71 à 11,82; P < 0,001). Le bimékizumab s'est révélé supérieur à l'adalimumab pour la réponse IGA 0/1 à la semaine 16 (85,3 % comparé à 57,2 %; RC = 4,32; IC à 95 % de 2,79 à 6,77; P < 0,001).

Dans l'étude de retrait, l'étude PS0013, 90,8 % des patients du groupe du bimékizumab ont atteint une réponse PASI90 à la semaine 16 comparativement à 1,2 % des patients du groupe du placebo (RC = 496,32; IC à 95 % de 82,8 à 2 975,09; P < 0,001). De manière semblable, 92,6 % des patients du groupe du bimékizumab ont atteint une réponse IGA 0/1 à la semaine 16 comparativement à 1,2 % des patients du groupe du placebo (RC = 657,3; IC à 95 % de 105,8 à 4 083,3; P < 0,001).

Dans l'étude PS0015, respectivement 61,7 % et 48,9 % des patients des groupes du bimékizumab et du sécukinumab ont atteint une réponse PASI100 à la semaine 16 (critère d'évaluation principal). Sur l'échelle relative, les différences sont à l'avantage du bimékizumab par rapport au sécukinumab (RC = 1,72; IC à 95 % de 1,27 à 2,31; P < 0,001), ce qui démontre que le bimékizumab est supérieur au sécukinumab. À 16 semaines, respectivement 85,5 % et 74,3 % des patients des groupes du bimékizumab et du sécukinumab ont atteint une réponse PASI90, et 85,5 % et 78,6 % ont atteint une réponse IGA 0/1. Les différences entre les groupes sont à l'avantage du bimékizumab par rapport au sécukinumab, mais ces critères d'évaluation ne sont pas ajustés pour tenir compte du taux d'erreur de type I et devraient donc être interprétés comme étant des données complémentaires appuyant l'effet global du bimékizumab.

Dans les études PS0009, PS0008 et PS0013, la proportion de patients qui atteignent une réponse PASI100 à 16 semaines (critère d'évaluation secondaire) varie de 58,6 % à 68,2 % dans les groupes du bimékizumab comparativement à 23,9 % pour l'adalimumab, à 20,9 % pour l'ustékinumab et à 0 % à 1,2 % pour le placebo. Les différences entre les groupes sont à l'avantage du bimékizumab par rapport à l'adalimumab et au placebo, et toutes les comparaisons sont statistiquement significatives (P < 0,001). La comparaison dans l'étude PS0009 est également à l'avantage du bimékizumab par rapport à l'ustékinumab; cependant, comme cette analyse ne fait pas partie de la hiérarchisation des tests pour tenir compte du taux d'erreur de type I, ces données doivent être interprétées comme étant des données probantes complémentaires seulement.

Pour toutes les études, les analyses de sensibilité pour les critères d'évaluation principaux montrent des résultats qui appuient les analyses primaires. Les données descriptives pour les réponses PASI90 ou PASI100 et la réponse IGA 0/1 à la semaine 16 sont généralement semblables entre les sous-groupes déterminés selon la prise d'un traitement biologique antérieur (oui/non), d'un traitement à action générale antérieur (oui/non), et le score PASI au début de l'étude (moins de 20 / 20 ou plus). Les données à postériori sont limitées pour les patients pesant 120 kg ou plus.

La QVLS est déclarée à l'aide du DLQI, un questionnaire à 10 éléments propre à la dermatologie. Le DLQI couvre 6 domaines et est noté de 0 à 30, un score faible indiquant une meilleure QVLS. La proportion de patients ayant un score au DLQI de 0 ou 1 à la semaine 16 est plus élevée dans les groupes du bimékizumab que dans les groupes du placebo dans les études PS0009 (67 % comparé à 12 %; $P < 0,001$) et PS0013 (76 % comparé à 6 %; $P < 0,001$). Davantage de patients ont atteint un score au DLQI de 0 ou 1 dans le groupe du bimékizumab que dans le groupe de l'ustékinumab dans l'étude PS0009 (67 % comparé à 42 %; $P < 0,001$), ainsi que dans le groupe du bimékizumab comparativement au groupe de l'adalimumab dans l'étude PS0008 (63 % comparé à 47 %; $P < 0,001$). Aucune différence n'a été relevée entre le bimékizumab et le sécukinumab dans l'étude PS0015 quant à la proportion de patients ayant obtenu un score au DLQI de 0 ou 1 (79 % comparé à 74 %, $P = 0,12$). Comme les résultats relatifs à la QVLS ne sont pas ajustés pour tenir compte du taux d'erreur de type I, ces données doivent être interprétées comme étant des données probantes complémentaires seulement.

Période de traitement d'entretien

Dans l'étude PS0009, 81,9 % des patients du groupe du bimékizumab et 55,8 % de ceux du groupe de l'ustékinumab ont atteint une réponse PASI90 à la semaine 52, le RC de 3,80 (IC à 95 % de 2,44 à 5,90; $P < 0,001$) étant à l'avantage du bimékizumab. Une réponse IGA 0/1 est déclarée chez 78,2 % des patients du groupe du bimékizumab et chez 60,7 % de ceux du groupe de l'ustékinumab (RC = 2,41; IC à 95 % de 1,57 à 3,70; $P < 0,001$).

Dans l'étude PS0015, la réponse au PASI100 à la semaine 48 est respectivement de 73,5 %, 66,0 % et 48,3 % dans les groupes du bimékizumab toutes les 4 semaines, du bimékizumab toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 8 semaines, et du sécukinumab. Les différences entre les groupes sont à l'avantage du bimékizumab par rapport au sécukinumab à la fois pour la posologie d'entretien toutes les 4 semaines (RC = 3,24; IC à 95 % de 2,10 à 5,00; $P < 0,001$) et toutes les 8 semaines (RC = 2,12; IC à 95 % de 1,48 à 3,04; $P < 0,001$). Cette analyse exclut 4 % des patients, qui ont abandonné l'étude durant les 16 premières semaines, et se fonde sur les patients du groupe du bimékizumab qui ont été randomisés à nouveau après 16 semaines dans les groupes recevant la posologie d'entretien toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines (ensemble recevant le traitement d'entretien : $N = 716$). Pour l'analyse fondée sur tous les patients randomisés, le taux de réponse PASI100 à 48 semaines est semblable (67,0 % comparé à 46,2 % pour le bimékizumab et le sécukinumab; RC = 2,46; IC à 95 % de 1,81 à 3,34; $P < 0,001$).

Dans l'étude PS0008, des données descriptives sont rapportées à la semaine 56. Parmi les patients qui ont continué de recevoir le bimékizumab toutes les 4 semaines tout au long de l'étude, 84,8 % ont obtenu une réponse PASI90 et 82,3 % une réponse IGA 0/1 à la semaine 56. Parmi les patients qui ont reçu le bimékizumab toutes les 4 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 8 semaines par la suite, 82,6 % ont obtenu une réponse PASI90 et 83,2 % une réponse IGA 0/1 à la semaine 56.

Période de retrait du traitement

Dans l'étude PS0013, les patients du groupe du bimékizumab ayant obtenu une réponse PASI90 à la semaine 16 ont été randomisés à nouveau dans trois groupes : un recevant le placebo, un poursuivant le bimékizumab toutes les 4 semaines et un passant à une posologie toutes les 8 semaines. À la semaine 56, 88,8 % des patients qui ont continué de recevoir le bimékizumab ont obtenu une réponse PASI90 comparativement à 16,2 % des patients qui sont passés au placebo (RC = 47,41; IC à 95 % de 22,09 à 101,75; $P < 0,001$).

Innocuité

La fréquence des événements indésirables est généralement semblable entre les groupes dans l'étude PS0009 (période de traitement initial [16 premières semaines] : de 47 % à 56 %; période complète de l'étude : de 80 % à 82 %), l'étude PS0008 (de 70 % à 77 %) et l'étude PS0015 (de 81 % à 86 %). Dans l'étude PS0013, davantage de patients ayant reçu le bimékizumab que de patients recevant le placebo ont signalé des événements indésirables durant la période de traitement initial (61 % contre 41 %), mais la fréquence est semblable durant la période de retrait (69 % contre 77 %). Dans les études, les infections sont les événements indésirables les plus souvent signalés, particulièrement les infections fongiques, dont la candidose buccale est la plus courante. Dans les études, les infections fongiques sont signalées plus fréquemment dans les groupes recevant le bimékizumab que dans ceux recevant un comparateur. Dans les 16 à 24 premières semaines des études PS0009, PS0008 et PS0013, de 12 % à 16 % des patients des groupes du bimékizumab ont déclaré une infection fongique comparativement à 0 % à 2 % de ceux recevant le placebo, l'ustékinumab ou l'adalimumab. Dans la période complète de l'étude, de 18 % à 29 % des patients recevant le bimékizumab ont présenté une infection fongique comparativement à 3 % de ceux recevant l'ustékinumab et 10 % de ceux recevant le sécukinumab. Aucune infection fongique généralisée n'est déclarée, et la fréquence des infections graves est généralement faible (de 0 % à 3 %).

La fréquence des événements indésirables est semblable entre les groupes du bimékizumab recevant les doses d'entretien toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines. Cependant, dans l'étude PS0013, la fréquence des infections fongiques est plus élevée chez les patients ayant continué de recevoir le bimékizumab toutes les 4 semaines (21 %) que chez ceux l'ayant reçu toutes les 8 semaines (14 %) ou que chez ceux ayant passé du bimékizumab au placebo (7 %).

Des événements indésirables graves sont signalés chez de 3 % à 6 % des patients recevant le bimékizumab, 8 % des patients recevant l'ustékinumab, et 6 % des patients recevant le sécukinumab durant la période complète des études PS0008, PS0009 et PS0015, et chez de 3 % à 5 % des patients recevant le bimékizumab ou le placebo durant la période de retrait de l'étude PS0013. Sept patients sont décédés durant les 4 études, soit 3 patients (de 0 % à 0,5 %) dans les groupes du bimékizumab et 1 patient dans chacun des groupes de l'ustékinumab, de l'adalimumab, du sécukinumab et du placebo (de 0 % à 1,2 %).

Le nombre de patients ayant abandonné l'étude en raison d'événements indésirables est généralement faible dans les études et semblable entre les groupes de traitement au sein des études durant la période complète de traitement (de 3 % à 5 %) ou durant la période de retrait (de 0 % à 3 %).

Évaluation critique

Le risque de biais associé à la randomisation et à la non-divulgence de l'attribution du traitement est noté comme étant faible pour toutes les études; en général, les caractéristiques des patients semblent être équilibrées entre les groupes au départ, bien que dans les études PS0009 et PS0008, certaines différences sont observées quant à la durée médiane de la maladie et à la proportion de patients ayant un score PASI de 20 ou plus. Cependant, le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen ne s'attend pas à ce que les différences observées faussent les résultats. Les essais sont menés à double insu et des mesures ont été prises afin de maintenir l'insu des patients et des chercheurs. Toutefois, comme des seringues préremplies non identiques ont été utilisées pour administrer les

médicaments à l'étude, certains patients peuvent avoir eu connaissance du traitement qui leur était attribué. On ne sait pas avec certitude si la levée de l'insu chez les patients pourrait avoir introduit un biais dans les résultats. Les analyses statistiques sont fondées sur un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel pour la population en intention de traiter, et les données manquantes ont été imputées à des non-répondants. Bien qu'on accepte généralement que les mesures des critères d'évaluation des réponses PASI90, PASI100 et IGA 0/1 représentent une amélioration cliniquement importante quant à la gravité du psoriasis, les critères d'évaluation principaux pour cette maladie chronique sont mesurés à 16 semaines. Les données sur les résultats à plus long terme sont limitées puisqu'elles n'incluent pas de groupe témoin (PS0008), ne maintiennent pas la randomisation (ensemble recevant un traitement d'entretien dans l'étude PS0015), excluent les patients qui ne présentent pas de réponse au traitement (PS0013), ou n'utilisent pas le schéma posologique recommandé par Santé Canada (c.-à-d. dose d'entretien toutes les 4 semaines pour les patients pesant moins de 120 kg) (PS0009, PS0015 et PS0013). De plus, des limites importantes relatives aux données sur la QVLS (p. ex., l'absence d'ajustement pour contenir les erreurs de type I, l'ampleur inconnue des données manquantes, la déclaration incomplète des différences entre les groupes) restreignent l'interprétation de ces résultats.

Les données sur l'innocuité du bimékizumab sont limitées par la taille de l'échantillon et la durée des essais, laquelle pourrait être insuffisante pour déceler les événements indésirables rares ou ceux qui prennent plus de temps à apparaître.

En ce qui concerne la validité externe, les caractéristiques des patients admis aux essais sont considérées comme étant représentatives des patients vivant au Canada atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave qui pourraient être traités par des médicaments biologiques, selon le clinicien expert consulté. Cependant, comme les essais excluent les patients ayant des antécédents de non-réponse à des inhibiteurs de l'IL-17 ou à plus d'un médicament biologique autre qu'un inhibiteur de l'IL-17, les effets thérapeutiques du bimékizumab sont inconnus chez ces patients. De plus, l'usage concomitant de traitements topiques, d'une photothérapie ou de médicaments à action générale non biologiques est interdit durant les essais, tout comme l'adaptation des doses ou de la fréquence des doses selon l'effet, ce qui est courant dans la pratique clinique. Ainsi, les schémas de prescription des comparateurs biologiques ou des interventions concomitantes utilisés durant les essais ne sont pas nécessairement représentatifs de la pratique clinique.

Comparaisons indirectes

Description des études

Le promoteur a soumis une comparaison de traitements indirecte (CTI) portant sur l'efficacité du bimékizumab dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave par rapport à celle d'autres traitements à action générale biologiques et non biologiques. La méta-analyse en réseau est fondée sur une revue systématique de la littérature et comprend tous les médicaments biologiques offerts au Canada aux doses permises. Les données de 86 ECR sont utilisées dans le modèle multinomial bayésien à effets aléatoires ajusté en fonction du placebo qui examine les effets comparatifs sur la réponse PASI aux semaines 10 à 16.

Résultats

Les résultats de la méta-analyse en réseau sont à l'avantage du bimékizumab par rapport aux autres inhibiteurs de l'IL-17 (ixékizumab, brodalumab, sécukinumab), aux inhibiteurs de l'IL-23 ou des IL-12/23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustékinumab) et aux inhibiteurs du TNF alpha (infiximab, étanercept, certolizumab pégol ou adalimumab) en ce qui concerne la réponse PASI90 et PASI100 aux semaines 10 à 16, avec des intervalles de crédibilité (ICr) de 95 % qui excluent la valeur nulle.

Aucun effet néfaste ni résultat lié à la QVLS n'a été analysé dans la CTI.

Évaluation critique

Les essais comportent de nombreuses sources d'hétérogénéité, notamment la proportion de patients atteints d'arthrite psoriasique comorbide, l'exposition antérieure à des traitements biologiques ou à d'autres traitements non biologiques, la région, la durée de la maladie, les années des études, le moment de l'évaluation des résultats, et le taux de réponse avec le placebo. En raison de cette hétérogénéité, la CTI a été effectuée en utilisant un modèle ajusté en fonction du placebo; cependant, on ne sait pas avec certitude si cette approche est adéquate pour tenir compte des différences dans les caractéristiques des patients qui pourraient fausser les résultats. La CTI n'évalue pas d'autres résultats d'intérêt pour cet examen, et elle est limitée à la réponse PASI durant la période d'induction. Les données probantes indirectes comparatives ne traitent pas de l'innocuité, de l'efficacité à long terme, ni de l'effet du traitement sur la QVLS chez les adultes atteints de psoriasis en plaques modéré ou grave.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

L'objectif de l'étude de prolongation toujours en cours, l'étude PS0014, est d'examiner l'innocuité et l'efficacité à long terme du bimékizumab chez les patients ayant terminé l'une des trois études pivots suivantes : PS0008, PS0009 ou PS0013. Les données intérimaires jusqu'à 48 semaines de l'étude de prolongation sont disponibles au moment de la rédaction de ce rapport. Tous les patients ont reçu 320 mg de bimékizumab par voie sous-cutanée toutes les 4 ou 8 semaines en mode ouvert. Un total de [REDACTED] patients sont admis, [REDACTED]

Efficacité

[REDACTED] parmi ceux ayant reçu le bimékizumab toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines (imputation pour les non-répondants). La réponse PASI100 est déclarée chez [REDACTED] des patients ayant reçu le bimékizumab toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines. La proportion de patients déclarant un score au DLQI de 0 ou 1 à la semaine 24 est de [REDACTED] parmi les patients ayant reçu le bimékizumab toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines.

Innocuité

Aucune nouvelle alerte d'innocuité n'est signalée d'après les données intérimaires sur l'innocuité à 48 semaines de l'étude PS00014. Des événements indésirables sont signalés par [REDACTED] des patients, [REDACTED].

[REDACTED]. Des événements indésirables graves sont signalés chez [REDACTED].

Évaluation critique

Les limites de l'étude de prolongation comprennent le biais de sélection et l'absence de groupe témoin et d'insu. La déclaration des effets néfastes et des mesures subjectives (p. ex., celles incluses dans le score PASI) peut être faussée par la connaissance du traitement reçu. Puisque seules des statistiques descriptives sont publiées dans le rapport intérimaire, et sans groupes comparateurs, l'interprétation des résultats est limitée. Qui plus est, il y a un risque de biais de sélection puisque les patients ayant abandonné les ECR parents en raison d'événements indésirables, d'inefficacité ou d'autres raisons sont exclus. L'absence de suivi systématique après l'arrêt du bimékizumab dans l'étude de prolongation pourrait entraîner l'omission de renseignements importants concernant les effets indésirables à long terme du traitement. De plus, les patients n'ont pas tous reçu une posologie d'entretien qui concorde avec les recommandations de Santé Canada.

Données probantes économiques

Tableau 4 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Les patients adultes atteints de psoriasis en plaque modéré ou grave qui sont admissibles au traitement à action générale ou à la photothérapie, ce qui concorde avec la demande de remboursement
Traitement	Bimékizumab
Prix indiqué	Bimékizumab, seringue ou auto-injecteur prérempli de 160 mg/ml : 1 625,00 \$
Cout du traitement	Le cout du bimékizumab la première année est de 30 631 \$ et de 22 921 \$ les années subséquentes (c.-à-d. cout du traitement d'entretien) d'après l'hypothèse selon laquelle 8,5 % des patients pèsent 120 kg ou plus et recevraient la posologie toutes les 4 semaines.
Compareurs	Adalimumab, brodalumab, certolizumab pégol, étanercept, guselkumab, infliximab, ixékizumab, risankizumab, sécukinumab, tildrakizumab, ustékinumab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	10 ans

Aspect	Description
Principales sources de données	Une méta-analyse en réseau de 84 essais cliniques est utilisée pour évaluer la capacité du bimekizumab à atteindre une réponse PASI75 (ou meilleure) à 16 semaines comparativement à d'autres traitements biologiques. Ce réseau comprend 4 essais cliniques de phase III et IIIB sur le bimekizumab : PS0009, PS0008, PS0015 et PS0013.
Résultats présentés	Les trois traitements sur la limite d'efficacité sont l'adalimumab, le brodalumab et le bimekizumab. Le RCED du bimekizumab comparativement au brodalumab est de 1 805 071 \$ l'AVAQ (coûts différentiels : 33 594 \$, gain d'AVAQ : 0,019).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les données probantes indirectes sont incertaines en raison de l'hétérogénéité entre les essais inclus tenant à la proportion de patients ayant une exposition antérieure à des médicaments biologiques ou à la photothérapie, à la région de l'étude, au temps écoulé depuis le diagnostic, au moment de l'évaluation, et à l'année durant laquelle l'étude a été menée. Le moment de l'évaluation est particulièrement important puisqu'il a des répercussions directes sur l'efficacité. • Les valeurs d'utilité utilisées ne semblent pas avoir de validité apparente puisque les valeurs associées à plus d'un état de santé sont plus élevées que les valeurs d'utilité de la population générale canadienne. • Puisque l'exécution du modèle est inefficace et que ce dernier manque de transparence, il n'a pas été possible d'en effectuer une validation complète. • La diminution de l'effet du traitement n'est pas prise en compte, ce qui va à l'encontre de l'opinion du clinicien expert. On suppose que les patients atteignant une certaine réponse PASI demeurent dans cet état de santé jusqu'à l'arrêt du traitement, bien qu'en réalité, les symptômes des patients peuvent évoluer et ils peuvent devoir changer de traitement. • Le promoteur ne tient pas compte des coûts ou des effets sur la qualité de vie de certains événements indésirables importants (p. ex., autres infections ou lupus).
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a apporté une révision à l'analyse du promoteur pour dériver son scénario de référence, qui comprend l'utilisation des valeurs d'utilité de l'évaluation de l'ixikizumab par le NICE. • Trois traitements demeurent sur la limite d'efficacité dans la réanalyse de l'ACMTS : l'adalimumab, le brodalumab et le bimekizumab. Comparativement au brodalumab, le bimekizumab est associé à un coût différentiel de 33 526 \$ et à un gain d'AVAQ de 0,0135, ce qui mène à un RCED de 2 475 397 \$ l'AVAQ, et la probabilité que le traitement soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0 %. Une réduction du prix de 41 % est requise pour parvenir à une rentabilité à ce seuil. • Des analyses de cas sont effectuées pour évaluer d'autres aspects incertains entourant le taux d'abandon et le seuil PASI. Ces analyses ont peu de répercussions sur le RCED global, qui repose sur un faible gain d'AVAQ et un coût d'acquisition du médicament élevé.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PASI = Psoriasis Area Severity Index; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a cerné plusieurs limites dans l'analyse du promoteur : une incertitude quant à l'approche fondée sur les réclamations pour l'évaluation de l'impact budgétaire, une sous-estimation de la taille de la population, et une sous-estimation de la part de marché du tildrakizumab. L'ACMTS n'a pas pu entreprendre de réanalyse de l'analyse d'impact budgétaire en raison des limites inhérentes à l'approche fondée sur les réclamations du promoteur. D'après l'évaluation du promoteur, l'impact budgétaire attendu du remboursement du bimekizumab dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte est de 2 908 857 \$ la première année, de 6 718 044 \$ la deuxième année et de 9 729 169 \$ la troisième année, pour un total triennal de 19 356 070 \$. Une incertitude persiste dans l'estimation en raison d'un manque d'information technique concernant l'approche fondée sur les réclamations et les sources de données utilisées. L'ACMTS a effectué diverses

vérifications de validation, mais n'a pas été en mesure de corroborer les estimations du promoteur. L'ACMTS constate que l'impact budgétaire est sensible aux hypothèses concernant la taille de population, ce qui a été montré dans l'analyse de cas.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 26 janvier 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.