



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

IXÉKIZUMAB

(Taltz – Eli Lilly Canada 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'ixékizumab dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré ou grave, sous réserve des critères et de la condition ci-dessous :

Critères

1. Réserve aux cas de réponse insuffisante, de contreindication ou d'intolérance aux traitements systémiques classiques comme le méthotrexate et la cyclosporine.
2. Arrêt du traitement par l'ixékizumab en l'absence de réponse en 12 semaines.

Condition

1. Une diminution du prix.

Motifs de la recommandation :

1. Les résultats de trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et à double insu (UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3) démontrent la supériorité de l'ixékizumab sur le placebo du point de vue du score PGA et du score PASI 75 en 12 semaines de traitement; de plus, l'ixékizumab est à l'origine d'une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de la capacité fonctionnelle par rapport au placebo dans chacun de ces trois essais cliniques. Les résultats d'UNCOVER-2 et d'UNCOVER-3 démontrent la supériorité de l'ixékizumab sur l'étanercept sous l'angle des paramètres mentionnés ci-dessus. Le profil d'innocuité de l'ixékizumab est comparable à celui de l'étanercept.
2. Les résultats d'une comparaison de traitements indirecte appuient la conclusion voulant que l'ixékizumab soit à tout le moins aussi efficace que d'autres inhibiteurs d'interleukine (plus précisément, le sécukinumab et l'ustékinumab) et des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF) dans le traitement du psoriasis modéré ou grave, sans différence nette et constante entre lui et les autres traitements pour ce qui est de l'innocuité.
3. D'après les propres analyses du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), effectuées pour pallier les limites du modèle économique du fabricant, le produit biologique ultérieur (PBU) infliximab est l'option la plus rentable; le rapport cout/utilité différentiel de l'ixékizumab comparativement au PBU infliximab s'élève à 360 307 \$. Par conséquent, au prix indiqué de 1 519 \$ la seringue ou le stylo injecteur prérempli à 80 mg/ml, l'ixékizumab n'est pas une option thérapeutique rentable dans le traitement du psoriasis en plaques.

À souligner :

1. La réponse thérapeutique s'entend d'une diminution minimale de 75 % de l'indice Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (réponse PASI 75).
2. D'après les analyses du PCEM selon le modèle économique du fabricant, une diminution de prix de 27 % à 28 % est nécessaire pour que le RCU soit en deçà des 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au PBU infliximab, quoique pour parvenir à la parité des coûts avec le PBU infliximab, il ne soit pas nécessaire de baisser le prix autant. Comparativement au sécukinumab, une baisse de 3,7 % du prix de l'ixékizumab permettrait d'être à parité des coûts la première année de traitement; par la suite, la différence de coût entre les deux médicaments est négligeable.

Contexte :

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe de manière sélective l'interleukine 17 A (IL-17A), cytokine pro-inflammatoire intervenant dans la pathogénie de diverses maladies auto-immunes, dont le psoriasis en plaques. Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible à un traitement systémique ou à la photothérapie. La posologie recommandée est de 160 mg en injection sous-cutanée la semaine 0, puis de 80 mg en injection sous-cutanée les semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12 et, ensuite, de 80 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'ixékizumab, 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 modéré ou grave.

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. L'information est tirée de réponses de patients à des questionnaires diffusés dans les médias sociaux et de témoignages exprimés dans des médias sociaux et des babillards électroniques.

Les symptômes physiques les plus incommodes sont les lésions squameuses et la desquamation qui peuvent survenir partout sur le corps, la démangeaison et la douleur. La douleur articulaire et la douleur causée par les lésions et le prurit peuvent entraver l'exécution d'activités comme le travail, les activités sociales, les tâches ménagères et les activités sportives. Le psoriasis a également des répercussions psychologiques, notamment la gêne, la diminution de la confiance en soi et la dépression dans beaucoup de cas. Les aidants subissent eux aussi des contrecoups psychologiques de la maladie, la honte, la dépression et l'isolement associés à la maladie accablant toute la famille, semble-t-il. D'après le sondage auprès de patients, la réponse aux diverses options thérapeutiques varie grandement d'une personne à une autre, la maîtrise symptomatique étant insuffisante pour bon nombre de patients. Tout traitement qui permettrait de mener une vie normale sans avoir à se plier à des consultations fréquentes et longues aux fins de photothérapie ou sans avoir à franchir de longues distances pour se rendre à une clinique où le traitement par perfusion est offert comblerait les attentes des patients.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe trois ECR. UNCOVER-1 (n = 1 296) est un ECR comparatif avec placebo qui évalue la supériorité de l'ixékizumab sur le placebo, alors qu'UNVOCER-2 (n = 1 224) et UNCOVER-3 (n = 1 346) sont des ECR à la fois comparatifs avec placebo et avec traitement de référence qui évaluent la supériorité de l'ixékizumab sur le placebo ainsi que sa non-infériorité et sa supériorité par rapport à l'éta nercept. Les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes du placebo, de l'éta nercept à la dose de 50 mg en injection sous-cutanée deux fois par semaine (UNCOVER-2 et UNCOVER-3) et de l'ixékizumab selon deux schémas d'induction; cependant, le PCEM n'a tenu compte que du schéma posologique correspondant à la posologie autorisée par Santé Canada : 160 mg en injection sous-cutanée la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12.

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 réponse Psoriatic Area Severity Index (PASI);
- la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et des paramètres de l'état fonctionnel (p. ex., DLQI);
- l'évaluation globale du médecin;
- les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Efficacité

Les résultats des essais cliniques UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3 démontrent la supériorité de l'ixékizumab sur le placebo dans l'amélioration minimale de 2 points du score PGA statique (et l'obtention d'un score PGA de 0 ou de 1) et l'obtention d'une réponse minimale PASI 75 en 12 semaines de traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave. En outre, les résultats des essais cliniques UNCOVER-2 et UNCOVER-3 démontrent la supériorité de l'ixékizumab sur l'éta nercept du point de vue de ces mêmes critères d'évaluation principaux, ce qui représente une amélioration d'importance clinique selon le clinicien expert consulté par le PCEM.

La proportion de patients présentant une amélioration minimale de 2 points de l'indice PGA statique (score de 0 ou de 1) la semaine 12 est de 82 % dans le groupe de l'ixékizumab et de 3 % dans le groupe du placebo de l'étude UNCOVER-1 ($p < 0,001$). Il en va de même dans l'essai clinique UNCOVER-2 où cette proportion est respectivement de 83 % et de 2 % dans les groupes de l'ixékizumab et du placebo, et où 36 % des patients traités par l'éta nercept satisfont ce critère, l'un des deux principaux dans l'évaluation de l'efficacité ($p < 0,001$ dans les deux comparaisons). Les résultats de l'essai clinique UNCOVER-3 concordent avec ceux des deux autres essais, alors que 81 % des patients du groupe de l'ixékizumab contre 7 % des patients prenant le placebo et 42 % des patients traités par l'éta nercept manifestent l'amélioration prédéterminée du score PGA ($p < 0,001$ dans les deux comparaisons). Pour ce qui est de l'autre critère d'évaluation principal, la proportion de patients manifestant minimalement une réponse PASI 75 la semaine 12 est de 89 % dans le groupe de l'ixékizumab et de 4 % dans le groupe du placebo de l'essai clinique UNCOVER-1 ($p < 0,001$). Les résultats de l'essai clinique UNCOVER-2 abondent dans le même sens : 90 % des patients du groupe de l'ixékizumab, 2 % des patients du groupe du placebo et 42 % des patients du groupe de l'éta nercept satisfont ce critère d'évaluation principal ($p < 0,001$ dans les deux comparaisons). Enfin, les résultats de l'essai clinique UNCOVER-3 concordent également avec ceux des deux

autres essais cliniques : 87 % des patients du groupe de l'ixékizumab, 7 % des patients du groupe du placebo et 53 % des patients du groupe de l'éta nercept présentant la réponse PASI 75 prédéterminée ($p < 0,001$ dans les deux comparaisons).

Ces essais cliniques illustrent l'amélioration constante, statistiquement significative et d'importance clinique de la QVLS et de la capacité fonctionnelle produite par l'ixékizumab comparativement au placebo et à l'éta nercept selon la variation du score DLQI total initial en 12 semaines ($p < 0,001$ dans toutes les analyses). En général, les résultats du sommaire de l'état physique et du sommaire de l'état mental du questionnaire SF-36 indiquent eux aussi que l'ixékizumab est supérieur au placebo et à l'éta nercept, toutes les analyses sauf une franchissant le seuil de la portée statistique.

Comme aucune étude ne compare directement l'ixékizumab à d'autres biomédicaments, le fabricant a effectué une métaanalyse en réseau qui compare, sous les angles de l'efficacité et de l'innocuité, l'ixékizumab aux anti-TNF adalimumab, éta nercept et infliximab et aux inhibiteurs d'IL sécukinumab et ustékinumab. D'après les résultats de cette métaanalyse, l'ixékizumab est plus efficace, dans une mesure statistiquement significative, que les anti-TNF adalimumab et éta nercept à raison de 25 mg deux fois par semaine sur le plan des scores PASI, dont la réponse PASI 75, ce qui est considéré comme une amélioration d'importance clinique dans le traitement du psoriasis selon le clinicien expert consulté par le PCEM. Toutefois, l'ixékizumab n'est pas constamment statistiquement meilleur que l'éta nercept à la dose de 50 mg par semaine ou que l'infliximab. L'absence de différence statistiquement significative constante entre l'ixékizumab et l'éta nercept contraste cependant avec la supériorité de l'ixékizumab sur l'éta nercept constatée dans les essais cliniques UNCOVER-2 et UNCOVER-3, ce qui a pour effet d'accroître l'incertitude à propos des résultats. Comparativement à d'autres inhibiteurs d'interleukine, l'ixékizumab est statistiquement plus efficace que l'ustékinumab à la dose de 45 mg, à la dose de 90 mg et à une dose établie en fonction du poids, mais n'est pas constamment statistiquement meilleur que le sécukinumab du point de vue des scores PASI. Le paramètre de l'indice PGA statique englobe l'obtention d'un score PGA de 0 ou de 1, qui représente une amélioration d'importance clinique dans le traitement du psoriasis de l'avis du clinicien expert consulté par le PCEM. Sur ce plan, l'ixékizumab est statistiquement plus efficace que les anti-TNF adalimumab, éta nercept à la dose de 25 mg deux fois par semaine et éta nercept à la dose de 50 mg une fois par semaine, mais il n'est pas statistiquement meilleur que l'infliximab. Pour ce qui est d'autres inhibiteurs d'interleukine, l'ixékizumab est statistiquement plus efficace du point de vue du score PGA statique que l'ustékinumab à la dose de 45 mg, à la dose de 90 mg et à une dose établie en fonction du poids, mais il n'est pas statistiquement meilleur que le sécukinumab. Quant au score DLQI, il n'y a pas de différence d'efficacité statistiquement significative entre l'ixékizumab et l'infliximab, l'adalimumab ou l'ustékinumab à la dose de 45 mg ou de 90 mg. En général, les résultats de la métaanalyse en réseau appuient la conclusion voulant que l'ixékizumab soit à tout le moins aussi efficace que les inhibiteurs d'interleukine sécukinumab et ustékinumab ou que les anti-TNF dans le traitement du psoriasis modéré ou grave.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Il n'y a pas eu de décès dans les essais cliniques UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3, et les groupes de l'ixékizumab, du placebo et de l'éta nercept sont comparables quant à l'incidence globale des événements indésirables graves. Les incidents indésirables graves les plus courants avec l'ixékizumab dans ces essais cliniques, à savoir la cellulite, l'appendicite et

la dépression, sont relativement rares (< 1 %). Comparativement au placebo, l'ixékizumab entraîne des incidents indésirables chez un plus grand nombre de patients; toutefois, il est comparable à l'étanercept sur ce plan. Les incidents indésirables les plus fréquents avec l'ixékizumab sont la rhinopharyngite, la réaction au point d'injection, l'infection des voies respiratoires supérieures, la céphalée et l'érythème au point d'injection. Une proportion semblable de patients est aux prises avec une infection dans les groupes de l'ixékizumab et du placebo de l'essai clinique UNCOVER-1, comme dans les groupes de l'ixékizumab, du placebo et de l'étanercept de l'essai clinique UNCOVER-2; toutefois, dans l'étude UNCOVER-3, cette proportion est plus grande dans le groupe de l'ixékizumab (21 %) que dans le groupe du placebo (14 %) ou de l'étanercept (15 %). Dans les essais cliniques UNCOVER-1, UNCOVER-2 et UNCOVER-3, les réactions au point d'injection sont le lot de 15 % à 20 % des patients traités par l'ixékizumab; ces réactions sont numériquement plus fréquentes avec l'ixékizumab qu'avec le placebo, mais leur incidence est semblable dans les groupes de l'ixékizumab et de l'étanercept des essais cliniques UNCOVER-2 et UNCOVER-3. Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont rares (< 1 %), mais plus fréquents avec l'ixékizumab qu'avec le placebo ou l'étanercept. En général, les résultats au sujet des effets néfastes ne soulèvent pas de nouvelles préoccupations quant à l'innocuité du médicament, ce que confirme le clinicien expert consulté.

Cout et rentabilité

Au prix indiqué par le fabricant, l'ixékizumab coûte 1 519 \$ la seringue ou le stylo injecteur prérempli à 80 mg/ml. À la posologie recommandée, soit 160 mg la semaine 0, puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 12 et, enfin, 80 mg toutes les 4 semaines, le coût du traitement par l'ixékizumab est de 27 342 \$ la première année et de 19 747 \$ par an ensuite.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare l'ixékizumab et d'autres biomédicaments (adalimumab, étanercept, infliximab, ustékinumab et sécukinumab) au traitement standard (traitement combiné réunissant le méthotrexate et la photothérapie) dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte admissible au traitement systémique. L'analyse adopte la perspective d'un système de santé public canadien et s'inscrit dans l'horizon temporel de 45 ans. Elle repose sur un modèle Markov selon lequel la réponse (PASI 75) est évaluée après une période d'essai, puis tous les mois, 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 sous l'angle de la réponse PASI proviennent d'une comparaison de traitements indirecte parrainée par le fabricant, alors que les taux d'abandons annuels sont tirés de la documentation. Aux yeux du PCEM, la cohorte modélisée représente une population mixte formée de personnes jamais traitées encore par un biomédicament et de personnes traitées par un biomédicament auparavant, étant donné que la comparaison de traitements indirecte se fonde sur des essais cliniques regroupés sans égard aux antécédents de traitement par un biomédicament.

Dans le scénario de référence du fabricant, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'ixékizumab comparativement au traitement standard s'élève à 113 023 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). C'est le produit biologique ultérieur (PBU) infliximab qui a le RCUD le plus bas (85 983 \$ l'AVAQ comparativement au traitement standard); il est suivi de l'ixékizumab (346 946 \$ l'AVAQ comparativement au PBU infliximab). Tous les autres

comparateurs sont soit dominés soit largement dominés (c.-à-d. qu'ils sont plus coûteux et moins efficaces qu'un comparateur ou qu'une association de comparateurs).

Voici les principaux aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- L'hypothèse selon laquelle les patients jouissent d'une amélioration immédiate de leur qualité de vie, dès l'instauration du traitement, ne reflète pas les preuves à ce sujet ni l'expérience clinique avec les biomédicaments; elle entraîne une surestimation du gain de QALY pour tous les biomédicaments comparativement au traitement standard.
- Le recours à un algorithme de mise en correspondance de la réponse PASI et du coefficient d'utilité, de préférence à des scores SF-36 mesurés directement dans les essais cliniques sur l'ixékizumab, engendre de l'incertitude quant à la validité des QALY estimées.
- L'horizon temporel du modèle est probablement trop long compte tenu de l'efficacité à long terme incertaine des biomédicaments dans le traitement du psoriasis en plaques.
- Il n'y a pas d'analyse par sous-groupe réunissant les patients traités déjà par un biomédicament. Après l'échec d'un premier biomédicament, il se peut que l'ixékizumab soit moins efficace, et cela a un impact sur l'estimation du rapport cout/efficacité. Pour estimer ce rapport cout/efficacité chez les patients traités auparavant par un biomédicament, le PCEM a modifié les taux de réponse et de poursuite du traitement en fonction de données publiées.

D'après l'analyse du PCEM, qui pallie certaines de ces limites, le RCUD de l'ixékizumab comparativement au traitement standard s'établit à 119 564 \$ l'AVAQ dans la population mixte modélisée selon le scénario du fabricant et à 128 612 \$ l'AVAQ pour les patients traités auparavant par un biomédicament. Le PBU infliximab demeure l'option la plus rentable lorsque tous les comparateurs sont évalués simultanément, et le RCUD de l'ixékizumab comparativement au PBU infliximab pour la population mixte et pour les patients traités déjà par un biomédicament, selon l'analyse de référence du PCEM, est respectivement de 360 307 \$ l'AVAQ et de 393 762 \$ l'AVAQ. Selon les antécédents de traitement par un biomédicament, le prix devrait diminuer de 22 % à 24 % pour que le RCUD soit en deçà de 100 000 \$ l'AVAQ et de 27 % à 28 % pour qu'il soit en deçà de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au PBU infliximab.

Le PCEM fait remarquer qu'une réduction de prix de cette ampleur ferait en sorte que le cout annuel du traitement par l'ixékizumab serait plus bas que celui du traitement par le PBU infliximab (en fonction d'un poids de 91 kg), mais le cout total lié au traitement sera plus élevé pour l'ixékizumab que pour le PBU infliximab en raison de la plus grande efficacité du premier et du taux de poursuite du traitement plus élevé. Si le prix de l'ixékizumab diminuait de 23 %, le cout par patient la première année serait le même que celui du PBU infliximab, alors qu'une baisse de prix de 14 % amènerait la parité de cout les années subséquentes. Comparativement au sécukinumab, le seul autre inhibiteur de l'IL-17 offert dans le traitement du psoriasis en plaques, une diminution de prix de 3,7 % ferait en sorte que le cout du traitement serait le même pour l'ixékizumab et le sécukinumab la première année. La différence de cout entre les deux médicaments par la suite est négligeable.

Autres sujets de discussion :

Les essais cliniques UNCOVER-1 et UNCOVER-2 comportent une période de traitement d'entretien; ils offrent des données couvrant jusqu'à la semaine 60. Bien qu'un tel devis puisse être pertinent pour les organismes de réglementation afin d'étudier la durée de la

rémission/réponse, la résurgence et le délai de rechute, plusieurs aspects en limitent considérablement la portée selon les normes de qualité du PCEM, de sorte que ces résultats font office de renseignements à l'appui.

Aucune étude ne compare directement l'ixékizumab à d'autres inhibiteurs d'interleukine dans le traitement du psoriasis, plus précisément au sécukinumab et à l'ustékinumab, mais le fabricant a transmis une comparaison de traitements indirecte reposant sur une métaanalyse en réseau comparant l'ixékizumab à d'autres biomédicaments dans le traitement du psoriasis.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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.

Réunion du 21 septembre 2016

Absences :

Quatre membres sont absents.

Conflits d'intérêts

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'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 n'a demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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.