

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

### **IXÉKIZUMAB (Taltz — Eli Lilly Canada)**

Indication : traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM).

### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ixékizumab dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs ARMM, sous réserve de la condition que voici :

### **Condition**

- L'ixékizumab devrait se révéler plus économique pour les régimes d'assurance médicaments que les autres biomédicaments remboursés dans le traitement de l'AP.

Gamme de produits :      Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement  
d'un médicament

Version :                      1.0

Date de publication :      Aout 2018

Longueur du rapport :    9 pages

**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, par là, 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 du 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, 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.

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 à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (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.

## IXÉKIZUMAB (Taltz — Eli Lilly Canada)

Indication : traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ixékizumab dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs ARMM, sous réserve de la condition que voici :

### Condition

L'ixékizumab devrait se révéler plus économique pour les régimes d'assurance médicaments que les autres biomédicaments remboursés dans le traitement de l'AP.

### Motifs de la recommandation

1. Dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs randomisés à double insu menés chez des adultes atteints d'AP évolutive et n'ayant aucun antécédent de traitement par un biomédicament (SPIRIT-P1) ou qui ont dû abandonner la prise d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) en raison d'une réponse insuffisante ou d'une intolérance (SPIRIT-P2), l'injection par voie sous-cutanée (SC) de 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines et de 80 mg par voie SC toutes les quatre semaines a été associée à une amélioration statistiquement significative et importante sur le plan clinique de la proportion de patients ayant obtenu un taux de réponse de 20 % selon l'American College of Rheumatology (ACR20) à la 12<sup>e</sup> et à la 24<sup>e</sup> semaine (le principal critère d'évaluation de l'efficacité). Des variations statistiquement significatives par rapport au placebo ont également été signalées pour d'autres résultats d'intérêt liés à la réponse clinique, comme l'activité pathologique minimale (APM) à la 24<sup>e</sup> semaine qui favorise le traitement par l'ixékizumab. L'amélioration de la fonction physique, mesurée à l'aide du questionnaire d'évaluation de l'état de santé – indice d'invalidité (HAQ-DI), est statistiquement significative et importante sur le plan clinique.
2. Selon les données de courte durée fournies dans une métaanalyse en réseau (MR) présentée par le fabricant, chez les populations n'ayant aucun antécédent de traitement par un biomédicament, l'ixékizumab a obtenu de meilleurs résultats dans les analyses de l'indice d'étendue et de gravité du psoriasis (PASI), mais n'a pas obtenu des résultats aussi favorables dans celles de l'ACR, des critères de réponse au traitement de l'AP (PsARC) et du questionnaire HAQ-DI comparativement à d'autres biomédicaments. Des analyses effectuées chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un biomédicament ne montrent aucune différence entre l'ixékizumab et d'autres agents biologiques en ce qui concerne les résultats sur l'efficacité. Il n'y a aucune différence quant à la probabilité d'apparition d'événements indésirables (EI) ou d'événements indésirables graves (EIG) entre l'ixékizumab et d'autres biomédicaments chez la population regroupant les patients avec ou sans antécédents de traitement par un biomédicament. Le manque d'information concernant les essais retenus limite la capacité d'en évaluer l'hétérogénéité clinique, ce qui se traduit par des résultats incertains de la MR. Dans l'ensemble, aucune donnée probante n'indique que l'ixékizumab est plus avantageux sur le plan thérapeutique que les autres biomédicaments dans le traitement de l'AP.
3. Plusieurs biomédicaments approuvés par Santé Canada sont offerts dans le traitement de l'AP, dont un autre inhibiteur de l'interleukine 17 (IL-17) (sécukinumab). Aucune donnée fournie n'indique que l'ixékizumab comblerait un besoin clinique dans le traitement de l'AP.

### Points de discussion

- Le Comité constate que l'estimation du gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) provenant de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS diffère très peu (de 0,01 à 0,02 AVAQ) entre l'ixékizumab et le sécukinumab chez les patients ayant ou non des antécédents de traitement par un biomédicament. Les analyses économiques présentées par le fabricant comportent une limite importante qui consiste en l'incapacité d'effectuer des analyses séquentielles probabilistes pour résoudre les effets de l'incertitude des paramètres sur ces estimations et produire des seuils d'incertitude autour de ces différences.

- Le CCEM note la présence d'une grande incertitude associée aux résultats sur le rapport cout/efficacité de l'ixékizumab en raison d'aspects qui limitent la portée de l'analyse économique, en particulier l'incertitude des données cliniques comparatives sur l'efficacité provenant de la MR présentée par le fabricant et l'estimation des utilités liées aux états de santé du modèle. L'incertitude relative à l'extrapolation des effets à court terme à l'horizon temporel de la vie entière de l'ixékizumab et autres biomédicaments observée dans la durée des essais cliniques est également importante.
- Le prix indiqué de l'ixékizumab et les prix accessibles au public des autres biomédicaments montrent que l'ixékizumab est dominé par le sécukinumab à 150 mg (c.-à-d. que le sécukinumab est associé à des coûts totaux plus faibles et à un plus grand gain d'AVAQ) chez les patients atteints d'AP ayant ou non des antécédents de traitement par un biomédicament. Toutefois, comme la question de l'efficacité clinique comparative de l'ixékizumab et des autres biomédicaments est teintée d'incertitude, il en va de même du rapport cout/efficacité de l'ixékizumab par rapport aux autres biomédicaments.
- Dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, les patients ont reçu 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, ce qui représente un intervalle d'administration plus court que celui que recommande la monographie de produit approuvée par Santé Canada pour la plupart des patients. Les essais retenus ne fournissent aucune donnée concernant l'effet de passer d'une posologie de 80 mg toutes les deux semaines à une posologie de 80 mg toutes les quatre semaines.
- Comparativement aux inhibiteurs du TNF (sauf l'éta nercept), les inhibiteurs de l'IL-17 sont désavantagés dans le traitement de l'AP chez l'adulte ayant des antécédents d'uvéite ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le rôle des inhibiteurs de l'IL-17 dans le déclenchement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou de l'uvéite chez les patients n'ayant jamais été atteints de ces maladies demeure préoccupant. On envisage d'avoir recours au dosage de la calprotectine fécale, à la coloscopie classique et à l'endoscopie par capsule pour dépister les patients chez qui la prise d'un inhibiteur de l'IL-17 est contraindiquée, mais ces examens augmenteraient les coûts et ne sont pas sans risque d'effets néfastes.
- Le CCEM a discuté de la possibilité d'incorporer une règle d'arrêt de traitement pour les patients dont le bénéfice obtenu n'est pas suffisant après un essai approprié de l'ixékizumab. Dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, les patients ayant présenté une réponse insuffisante à la 16<sup>e</sup> semaine dans les groupes de l'ixékizumab ont dû recevoir un traitement de secours en plus de l'ixékizumab jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine (principal critère d'évaluation de l'efficacité). Les critères relatifs à la durée du remboursement initial des biomédicaments dans le traitement de l'AP sont différents selon les régimes d'assurance médicaments et selon les biomédicaments.

## Contexte

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe de façon sélective l'interleukine 17A, une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathogenèse de diverses maladies auto-immunes, dont le psoriasis en plaques. Ce biomédicament a l'indication de Santé Canada dans le traitement du psoriasis en plaques modéré ou grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement par voie systémique ou à la photothérapie, et dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs ARMM. Il peut être utilisé seul ou en association avec un ARMM classique (p. ex., méthotrexate). La posologie recommandée par Santé Canada chez l'adulte atteint d'AP seulement ou atteint d'AP accompagné de psoriasis en plaques léger est de 160 mg par injection SC (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, suivis de 80 mg toutes les quatre semaines. Dans le cas des patients atteints à la fois d'AP et de psoriasis en plaques modéré ou grave, il faut suivre le schéma posologique du psoriasis en plaques (160 mg par injection SC [deux injections de 80 mg] à la semaine 0, suivis de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis de 80 mg toutes les quatre semaines). Taltz est offert sous la forme d'une seringue ou d'un auto-injecteur prérempli à dose unique de 80 mg d'ixékizumab dans un volume de 1 ml.

La présente demande relative à l'ixékizumab concerne la nouvelle indication approuvée par Santé Canada qui est le traitement de l'AP.

## Historique de l'examen du médicament

Le PCEM a déjà examiné l'ixékizumab dans le traitement du psoriasis en plaques et a reçu une recommandation de remboursement pour les patients atteints de psoriasis en plaques, modéré ou grave, sous réserve des critères et de la condition que voici : 1) réservé aux cas de réponse insuffisante, de contre-indication 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; 3) diminution du prix (voir l'avis de la [Recommandation finale du CCEM, octobre 2016](#)).

## 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'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur l'ixékizumab, une critique de la MR présentée par le fabricant et d'une MR publiée et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires d'un expert clinicien en rhumatologie et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos de résultats d'intérêt du traitement et d'aspects qui sont importants aux yeux des patients.

## Observations de patients

Le PCEM a reçu quatre présentations d'observations des sept groupes de patients suivants : l'*Arthritis Consumer Experts*, la Société de l'arthrite, l'Alliance canadienne des arthritiques, l'Association canadienne de spondylarthrite, l'Alliance canadienne des patients en dermatologie, l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis et le Réseau canadien du psoriasis. Les perspectives des patients proviennent d'un sondage et d'entrevues. Voici un résumé des principales observations du point de vue des groupes de patients :

- L'AP a des répercussions négatives sur tous les aspects de la vie d'une personne, y compris sur sa capacité de travailler. La qualité de vie générale des patients est considérablement touchée; ils mentionnent la présence de douleur, d'épuisement, de frustration, de limites dans les activités sociales, d'anxiété et de dépression.
- Le traitement actuel comprend les biomédicaments, les ARMM classiques et les antiinflammatoires non stéroïdiens. Les patients réagissent différemment par rapport aux bénéfices et aux effets secondaires de ces traitements. L'AP est incurable; par conséquent, les patients sont souvent soumis à de nombreux traitements au cours de leur vie, et il s'agit d'une expérience anxiogène et stressante si les médicaments sont coûteux.
- Les patients veulent de nouveaux traitements pouvant maîtriser ou faire disparaître les symptômes de l'AP et améliorer leur qualité de vie, et ils croient que le meilleur traitement est celui qui comporte le moins d'effets secondaires.

## Essais cliniques

La revue systématique comprend deux essais cliniques comparatifs randomisés pivots à double insu contre placebo de phase III de 24 semaines (SPIRIT-P1 [N = 417] et SPIRIT-P2 [N = 363]) menés chez des adultes atteints d'AP évolutive. Les patients de l'essai SPIRIT-P1 n'avaient jamais été traités par un ARMM biologique, tandis que ceux de l'essai SPIRIT-P2 l'avaient déjà été, en plus d'avoir déjà reçu un traitement par un inhibiteur du TNF, mais celui-ci avait dû être abandonné en raison d'une réponse insuffisante ou d'une intolérance au traitement. L'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines et de 80 mg toutes les quatre semaines ont été comparées à un placebo dans les deux essais. Dans l'essai SPIRIT-P1, les patients inclus ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1:1 dans l'un des quatre groupes thérapeutiques suivants : ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines; ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines; adalimumab à raison de 40 mg toutes les deux semaines; placebo. Dans cet essai, l'adalimumab à raison de 40 mg a été comparé au placebo afin de fournir des données internes sur la sensibilité du dosage. À la 16<sup>e</sup> semaine, les patients recevant l'adalimumab ou le placebo et présentant une réponse insuffisante ont été répartis de nouveau au hasard pour recevoir l'ixékizumab à raison de soit 80 mg toutes les deux semaines ou 80 mg toutes les quatre semaines et ont reçu un traitement de secours; les patients répartis au début de l'essai dans les groupes de l'ixékizumab et présentant une réponse insuffisante ont poursuivi leur traitement et ont reçu un traitement de secours après la 16<sup>e</sup> semaine. Dans l'essai SPIRIT-P2, les patients inclus ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1:1 dans l'un des trois groupes thérapeutiques suivants : ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines; ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines; placebo. De la même façon que dans l'essai SPIRIT-P1, les patients recevant le placebo et présentant une réponse insuffisante ont été répartis de nouveau au hasard pour recevoir l'ixékizumab à raison de soit 80 mg toutes les deux semaines ou 80 mg toutes les quatre semaines, et ont reçu un traitement de secours à la 16<sup>e</sup> semaine; les patients déjà répartis dans les groupes de l'ixékizumab et présentant une réponse insuffisante à la 16<sup>e</sup> semaine ont poursuivi leur traitement et ont reçu un traitement de secours. Le traitement de secours fait référence à des modifications apportées au traitement de fond du patient, par exemple, la prise d'ARMM classiques, d'antiinflammatoires non stéroïdiens, d'analgésiques ou de corticostéroïdes. Dans les deux essais, les patients ayant répondu à leur traitement de départ, peu importe le groupe thérapeutique, à la 16<sup>e</sup> semaine, l'ont poursuivi

jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. Aucun des deux essais n'a été conçu de manière à comparer directement l'ixékizumab à un comparateur actif.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- la réponse clinique (ACR20 et APM);
- la variation de la fonction physique et de l'invalidité (HAQ-DI);
- la qualité de vie liée à la santé (Short Form [36] Health Survey [SF-36]);
- la mesure de la maladie cutanée et d'autres maladies musculosquelettiques (PASI 75 et Leeds Enthesitis Index [LEI]);
- les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables (EI) dans l'ensemble et les abandons pour cause d'événements indésirables (ACEI).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais est la proportion des patients dans chaque groupe thérapeutique qui ont obtenu une réponse ACR20 à la 24<sup>e</sup> semaine.

## Efficacité

### Réponses cliniques aux symptômes d'AP

- Réponse ACR20 à la 24<sup>e</sup> semaine : les deux groupes de traitement par l'ixékizumab montrent une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo. Dans l'essai SPIRIT-P1, 62,1 % des patients traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, 57,9 % de ceux traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines et 30,2 % de ceux traités par le placebo ont obtenu une réponse ACR20; dans l'essai SPIRIT-P2, 48,0 % des patients traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, 53,3 % de ceux traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines et 19,5 % de ceux traités par le placebo ont obtenu une réponse ACR20; les deux valeurs de *P* pour l'ixékizumab par rapport au placebo sont < 0,001.
- Critères de l'APM à la 24<sup>e</sup> semaine : dans l'essai SPIRIT-P1, les patients des deux groupes de traitement par l'ixékizumab ont des taux de réponse supérieurs à ceux des patients du groupe du placebo (40,8 % des patients traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, 29,9 % de ceux traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines et 15,1 % de ceux traités par le placebo ont satisfait les critères de l'APM). Dans l'essai SPIRIT-P2, des différences statistiquement significatives ont été observées relativement aux critères de l'APM (23,6 %, des patients traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, 27,9 % de ceux traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines et 3,4 % de ceux traités par le placebo; les deux valeurs de *P* pour l'ixékizumab par rapport au placebo sont < 0,001).

### Mesure de la fonction physique et de l'invalidité

- Indice HAQ-DI à la 24<sup>e</sup> semaine : les différences relatives aux variations par rapport au début de l'essai entre l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines et le placebo et entre l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et le placebo sont respectivement de -0,32 et de -0,26 dans l'essai SPIRIT-P1 (les deux valeurs de *P* par rapport au placebo sont < 0,001) et respectivement de -0,3 et de -0,4 dans l'essai SPIRIT-P2 (les deux valeurs de *P* par rapport au placebo sont < 0,001). Toutes ces différences sont considérées comme statistiquement et cliniquement significatives.

### Qualité de vie liée à la santé

- Questionnaire SF-36 à la 24<sup>e</sup> semaine : dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2, on observe des améliorations plus importantes des scores sommaires de la composante physique du questionnaire SF-36 dans les deux groupes de traitement par l'ixékizumab par rapport au groupe du placebo. On observe également une amélioration des scores sommaires de la composante mentale du questionnaire SF-36 dans les schémas thérapeutiques de l'ixékizumab par rapport au placebo dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2; toutefois, l'ampleur de ces variations est plus faible que celle des scores sommaires de la composante physique.

### Mesure de la maladie cutanée et d'autres maladies musculosquelettiques

- PASI 75 : dans l'essai SPIRIT-P1, la proportion de patients manifestant une réponse PASI 75 dans chaque groupe de traitement par l'ixékizumab est plus élevée par rapport au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine (69,5 % des patients traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, 75,3 % de ceux traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines et 7,5 % de

ceux traités par le placebo; les deux valeurs de  $P$  par rapport au placebo sont  $< 0,001$ ). Dans l'essai SPIRIT-P2, la proportion de patients manifestant une réponse PASI 75 dans chaque groupe de traitement par l'ixékizumab est également plus élevée par rapport au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine (61,8 % des patients traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les deux semaines, 57,4 % de ceux traités par 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines et 10,4 % de ceux traités par le placebo; les deux valeurs de  $P$  par rapport au placebo sont  $< 0,001$ ). Les différences entre les groupes concernant la réponse PASI 75 sont considérées comme statistiquement et cliniquement significatives.

- Scores de l'indice LEI à la 24<sup>e</sup> semaine : chez les patients atteints d'entésites au début de l'essai, l'amélioration de cette affection (évaluée par l'indice LEI) n'est pas statistiquement significative dans tous les groupes de traitement par l'ixékizumab par rapport au placebo dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2.

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

À la 24<sup>e</sup> semaine, la fréquence des EIG est faible et des cas isolés d'EIG ont été signalés dans les groupes de traitement par l'ixékizumab et le placebo. Dans l'essai SPIRIT-P1, le taux d'EIG est de 2,9 % dans le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, de 5,6 % dans celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et de 1,9 % dans celui du placebo. Dans l'essai SPIRIT-P2, le taux d'EIG est de 6,5 % dans le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, de 2,5 % dans celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et de 3,4 % dans celui du placebo. Les taux d'ACEI sont également faibles dans tous les groupes thérapeutiques. Dans l'essai SPIRIT-P1, le taux d'ACEI est de 3,9 % dans le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, de 1,9 % dans celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et de 1,9 % dans celui du placebo. Dans l'essai SPIRIT-P2, le taux d'ACEI est de 6,5 % dans le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, de 4,1 % dans celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et de 5,1 % dans celui du placebo. Les patients ayant suivi l'un ou l'autre des traitements par l'ixékizumab ont été associés à un risque plus élevé d'EI comparativement à ceux du groupe du placebo. Dans l'essai SPIRIT-P1, la proportion de patients ayant manifesté au moins un EI est de 65,7 % dans le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, de 66,4 % dans celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et de 47,2 % dans celui du placebo. Dans l'essai SPIRIT-P2, cette proportion est de 73,2 % dans le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, de 68,0 % dans celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et de 64,4 % dans celui du placebo.

Les EI les plus courants dans les groupes de l'ixékizumab sont les infections, l'hypersensibilité et les réactions au point d'injection. Aucun décès n'a été signalé dans les différents groupes thérapeutiques faisant partie de la présente revue systématique.

### Comparaisons de traitements indirectes

Dans la MR présentée par le fabricant, l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab sont comparées à celles de l'adalimumab, de l'aprémilast, du certolizumab pegol, de l'étanercept, du golimumab, de l'infliximab, du sécukinumab et de l'ustékinumab. Les résultats sur l'efficacité (fondés sur la réponse ACR, les PsARC, l'indice HAQ-DI et l'indice PASI) et l'innocuité ont été évalués, mais aucune donnée sur la qualité de vie liée à la santé n'a été mesurée. Le manque d'information concernant les différents essais retenus limite la capacité d'en évaluer l'hétérogénéité clinique. À partir des données de la 12<sup>e</sup> à la 16<sup>e</sup> semaine, les analyses effectuées chez les populations n'ayant jamais été traitées par un biomédicament montrent que l'ixékizumab tend à montrer de meilleurs résultats que les autres biomédicaments dans les analyses de l'indice PASI, mais il n'a pas obtenu des résultats aussi favorables dans les analyses de la réponse ACR, des PsARC et de l'indice HAQ-DI. Les analyses effectuées chez les populations ayant déjà été traitées par un biomédicament ne montrent aucune différence entre l'ixékizumab et les autres agents biologiques en ce qui concerne les résultats sur l'efficacité. Il n'y a aucune différence quant au risque d'apparition d'EI ou d'EIG entre l'ixékizumab et les autres biomédicaments chez la population regroupant les patients avec ou sans antécédents de traitement par un biomédicament. Le manque d'information concernant les différents essais retenus limite la capacité d'en évaluer l'hétérogénéité clinique, la crédibilité des résultats est donc incertaine.

### Coût et rapport coût/efficacité

L'ixékizumab est recommandé chez les patients atteints d'AP évolutive à une dose de départ de 160 mg, suivie de 80 mg toutes les quatre semaines. Au prix indiqué par le fabricant de 1544,82 \$ par seringue ou auto-injecteur prérempli de 80 mg/ml, le coût de l'ixékizumab par patient pour la première année est de 21 627 \$ et de 20 138 \$ par année subséquente.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité qui compare l'ixékizumab aux soins de soutien optimaux (SSO) (ARMM classiques comprenant le méthotrexate, la sulfasalazine et le léflunomide) et à d'autres biomédicaments chez l'adulte atteint d'AP dont la maladie n'est pas suffisamment maîtrisée ou qui ne tolère pas un ou plusieurs ARMM classiques. Le modèle comprend une période d'essai de courte durée du traitement, pendant laquelle la réponse (PsARC) a été mesurée après une période d'essai, puis tous les mois pour savoir si les patients ont poursuivi leur traitement, sont passés aux SSO ou sont décédés. Les principaux éléments du modèle économique ayant trait à l'efficacité proviennent d'une MR commanditée par le fabricant qui fait état de données sur la réponse PsARC, l'indice HAQ-DI et l'indice PASI. L'analyse a été effectuée en adoptant la perspective du système public de soins de santé du Canada, et les couts et les avantages sont actualisés à un taux annuel de 1,5 %. Le fabricant indique que comparativement aux SSO, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'ixékizumab est de 65 815 \$ par AVAQ pour la population n'ayant aucun antécédent de traitement par un biomédicament et de 53 593 \$ par AVAQ pour celle ayant déjà été traitée par un biomédicament. Dans une analyse séquentielle qui considère tous les comparateurs biologiques, l'ixékizumab est dominé par le sécukinumab à 150 mg (c.-à-d. que l'ixékizumab est associé à des couts plus élevés et à un gain moins important d'AVAQ) chez les deux populations de patients.

Voici un certain nombre d'aspects qui, de l'avis du PCEM, limitent la portée du modèle économique du fabricant :

- L'efficacité comparative de l'ixékizumab est fondée sur une MR dans laquelle on ne fait pas état de l'hétérogénéité entre les essais. Comme le modèle économique repose sur des modèles à effets fixes, l'efficacité comparative entre l'ixékizumab et les SSO ou les biomédicaments est incertaine tant chez la population n'ayant jamais été traitée par un biomédicament que chez celle qui l'a déjà été.
- Le fabricant a estimé les utilités liées aux états de santé à partir du questionnaire EQ-5D-3L (EuroQol 5-Dimensions 3-Levels) (un modèle qui convient moins bien) converti à partir de la version plus sensible du questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions 5-Levels) recueillie dans le cadre des essais SPIRIT. Par conséquent, le calcul des utilités a produit des estimations moins précises.
- Le scénario de référence du fabricant se fonde sur l'hypothèse selon laquelle à l'arrêt du traitement, la qualité de vie du patient équivaut à la réponse initiale au traitement. Cette hypothèse peut avoir surestimé le bénéfice des biomédicaments.
- Le fabricant suppose que le traitement par les SSO ne montre aucune réponse, et ce, bien que les données des essais indiquent le contraire. Ce fait peut avoir sous-estimé les effets cliniques des SSO et, par le fait même, surestimé la différence d'efficacité relative entre le traitement par un biomédicament et les SSO.
- Des données cliniques comparatives concernant l'ixékizumab sont disponibles jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine, mais une très grande proportion de patients ayant reçu le placebo dans les essais SPIRIT ont cessé le traitement avant la 24<sup>e</sup> semaine. Les affirmations relatives à une efficacité à long terme à partir de la 24<sup>e</sup> semaine sont donc incertaines.
- Le modèle présenté n'est pas assez souple pour effectuer des analyses séquentielles de plus de deux comparateurs de façon probabiliste.

Le PCEM a effectué une nouvelle analyse en choisissant un modèle d'estimation des utilités qui convient mieux et une hypothèse plus conservatrice quant à l'effet de rebond après l'arrêt des biomédicaments et en incorporant les effets du traitement par les SSO. Les résultats déterministes de la nouvelle analyse du PCEM montrent que l'ixékizumab est dominé par le sécukinumab à 150 mg (c.-à-d. que l'ixékizumab est associé à des couts totaux plus élevés et à un gain total moins important d'AVAQ) chez les patients atteints d'AP ayant ou non des antécédents de traitement par un biomédicament. Sur la base de la nouvelle analyse du PCEM, une réduction de prix de 63 % de l'ixékizumab est nécessaire pour atteindre un RCUD de 50 000 \$ par AVAQ pour les deux populations. Le PCEM n'a pas été en mesure de réaliser une analyse probabiliste.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 18 juillet 2018

### Absences

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts

Aucun