

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

# Sommaire du rapport d'examen clinique

### **Ixékizumab (Taltz)**

(Eli Lilly Canada)

Indication : traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM). Taltz peut être utilisé seul ou en association avec un ARMM classique (p. ex., méthotrexate).

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Aout 2018
Longueur du rapport :	10 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 dûment mentionnés.

**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.

<b>Médicament</b>	Ixékizumab (Taltz)
<b>Indication</b>	Traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM). Taltz peut être utilisé seul ou en association avec un ARMM classique (p. ex., méthotrexate).
<b>Demande de remboursement</b>	À rembourser dans le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez l'adulte, utilisé seul ou en association avec le méthotrexate, lorsque la réponse au précédent traitement par un ARMM classique a été insuffisante.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Seringue ou auto-injecteur prérempli de 80 mg/ml
<b>Date de l'avis de conformité</b>	29 mars 2018
<b>Fabricant</b>	Eli Lilly Canada

## Sommaire

### Introduction

L'arthrite psoriasique (AP) est un type d'arthrite inflammatoire associé au psoriasis. Non seulement les patients sont atteints d'arthrite périphérique inflammatoire chronique, mais ils peuvent également présenter une atteinte cutanée et unguéale, une atteinte axiale, une dactylite et une enthésite. Le diagnostic de l'AP se fonde sur le jugement clinique : des caractéristiques précises d'inflammation articulaire avec absence de facteur rhumatoïde (de 91 % à 94 %) et présence de lésions cutanées psoriasiques. Les radiographies peuvent aider à établir le diagnostic et montrer l'étendue et le siège des lésions articulaires. La prévalence de l'AP est d'environ de 1 à 2 personnes sur 1000 dans la population générale, tandis que parmi les patients atteints de psoriasis, la prévalence estimée de l'AP varie considérablement de 8 % à plus de 40 %. L'AP entraîne des répercussions importantes, une incapacité fonctionnelle, une augmentation des affections comorbides et de la mortalité et une piètre qualité de vie liée à la santé (QVLS). La pharmacothérapie de l'AP fait appel à plusieurs classes de médicaments, dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) classiques, les ARMM biologiques et l'inhibiteur à petite molécule de la phosphodiesterase 4 (aprémilast). Dans bien des cas, les ARMM classiques, comme le méthotrexate, sont recommandés comme traitement principal après les AINS. Pour les patients chez qui le traitement par les ARMM classiques a échoué, les ARMM biologiques (dont les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale [TNF], les inhibiteurs de l'interleukine [IL]-12/23 et les inhibiteurs de l'IL-17) ou l'aprémilast sont fortement recommandés. Dans le cas d'un échec du traitement par un biomédicament en raison d'un manque d'efficacité ou de la présence d'événements indésirables (EI), les lignes directrices thérapeutiques recommandent de passer soit à un autre biomédicament de la même classe ou à un médicament dont le mode d'action est différent.

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé exerçant une activité neutralisante de l'IL-17A, une cytokine pro-inflammatoire d'origine naturelle. Il inhibe la libération des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires. Un avis de conformité pour Taltz dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs ARMM a été émis par Santé Canada le 29 mars 2018<sup>1</sup>. Il peut être utilisé seul ou en association avec un ARMM classique (p. ex., méthotrexate). Ce biomédicament est également indiqué 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. La tuberculose doit être écartée avant d'entreprendre un traitement par l'ixékizumab. La posologie recommandée par Santé Canada chez l'adulte atteint d'AP seulement ou d'AP accompagnée de psoriasis en plaques léger est de 160 mg par injection sous-cutanée (deux injections de 80 mg) à la semaine 0, puis 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 sous-cutanée [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).

Le présent examen consiste en une revue systématique des effets bénéfiques et des effets néfastes de l'ixékizumab (Taltz) utilisé à la posologie recommandée dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

Deux essais cliniques comparatifs randomisés de phase III, multicentriques, évaluant la supériorité, menés à double insu contre placebo, SPIRIT-P1 (N = 417) et SPIRIT-P2 (N = 363) ont satisfait les critères d'inclusion de la présente revue systématique. Ces études comptent des adultes chez qui on a posé un diagnostic d'AP. Les patients de l'essai SPIRIT-P1 n'ont jamais été traités par un ARMM biologique, tandis que ceux de l'essai SPIRIT-P2 ont des antécédents de traitement par un ARMM classique en plus d'avoir déjà reçu un traitement par un inhibiteur du TNF, mais qui a 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 celles d'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 (après une dose d'attaque de 160 mg à la semaine 0); ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines (après une dose d'attaque de 160 mg à la semaine 0); 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 soit de 80 mg toutes les deux semaines ou de 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 reçu un traitement de secours après la 16<sup>e</sup> semaine. Le traitement de secours fait référence à des modifications apportées au traitement de fond du patient, par exemple, la prise d'ARMM classiques, d'AINS, d'analgésiques ou de corticostéroïdes. 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 (après une dose d'attaque de 160 mg à la semaine 0); ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines (après une dose d'attaque de 160 mg à la semaine 0); placebo. Comme 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 soit de 80 mg toutes les deux semaines ou de 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. Dans les deux essais, les patients qui, à la 16<sup>e</sup> semaine, ont bien répondu à leur traitement de départ, peu importe le groupe thérapeutique, l'ont poursuivi jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. Il convient de noter que la dose d'ixékizumab administrée dans les groupes recevant le médicament toutes les deux semaines dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 ne correspond pas à celle recommandée par Santé Canada. En effet, la monographie de produit approuvée par Santé Canada pour l'ixékizumab recommande que les patients atteints à la fois d'AP et de psoriasis en plaques modéré ou grave suivent le schéma posologique du psoriasis en plaques qui est de 160 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. Par conséquent, la poursuite de la prise d'ixékizumab toutes les deux semaines au-delà de la 12<sup>e</sup> semaine dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 ne correspond pas au schéma posologique recommandé par Santé Canada.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 est la proportion de patients de chaque groupe thérapeutique ayant obtenu un taux de réponse de 20 % selon l'American College of Rheumatology (ACR20, défini comme étant l'amélioration d'au moins 20 % du nombre d'articulations enflées et sensibles et d'au moins trois des cinq autres critères de la maladie) à la 24<sup>e</sup> semaine. Les deux essais ont une stratégie de répartition aléatoire appropriée et des groupes thérapeutiques généralement semblables au départ. Une proportion de 39,6 % des patients du groupe du placebo de l'essai SPIRIT-P1 et de 47,5 % du groupe du placebo de l'essai SPIRIT-P2 a arrêté le traitement assigné au départ avant la 24<sup>e</sup> semaine (en raison soit d'un retrait anticipé à la 16<sup>e</sup> semaine ou d'un abandon du traitement). Cela signifie qu'une proportion importante des données sur les résultats à la 24<sup>e</sup> semaine a dû être imputée sur la base d'une analyse de la population selon l'intention de traiter (ITT). Par conséquent, le degré d'incertitude est élevé en ce qui concerne les résultats relatifs au principal critère d'évaluation des essais. Le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires sur l'efficacité ont été évalués à l'aide d'une méthode d'analyse hiérarchique pour limiter à 5 % ou moins le taux d'erreur de type I par famille de comparaisons. Les principaux critères d'évaluation secondaires sur l'efficacité sont la variation de l'indice de capacité fonctionnelle du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ-DI) du début de l'essai à la 24<sup>e</sup> semaine (les deux essais), la variation du score total de Sharp modifié (STSm) du début de l'essai à la 24<sup>e</sup> semaine (essai SPIRIT-P1), la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 12<sup>e</sup> semaine (les deux essais), la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 (indice d'étendue et de gravité du psoriasis) à la 12<sup>e</sup> semaine (les deux essais), la proportion de patients ayant obtenu les critères de l'activité minimale de la maladie (AMM) à la 24<sup>e</sup> semaine (essai SPIRIT-P2), la variation de l'indice de Leeds pour l'enthésite (LEI) (essai SPIRIT-P1), la proportion de patients

ayant obtenu une disparition complète de l'enthésite, évaluée par l'indice LEI à la 24<sup>e</sup> semaine (SPIRIT-P2) et la variation du score selon l'échelle numérique des démangeaisons du début de l'essai à la 12<sup>e</sup> semaine (SPIRIT-P1).

## Efficacité

Le présent rapport fait état des résultats du critère d'évaluation principal, des principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité et de ceux considérés par les groupes de patients comme étant importants. Les résultats de tout autre critère d'évaluation sur l'efficacité qui n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses sont décrits; toutefois, on considère qu'ils ne sont pas concluants à cause de la possibilité d'un taux d'erreur de type I amplifié.

### *Réponse clinique selon les symptômes d'AP*

En ce qui concerne le principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la 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 l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 57,9 % de ceux traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg 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 l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 53,3 % de ceux traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et 19,5 % de ceux traités par le placebo ont obtenu une réponse ACR20; toutes les valeurs de *P* pour l'ixékizumab par rapport au placebo sont < 0,001. Les résultats relatifs aux réponses ACR20 favorisent également les deux groupes de l'ixékizumab à la 12<sup>e</sup> semaine : dans l'essai SPIRIT-P1, 60,2 % des patients traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 57,0 % de ceux traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et 31,1 % de ceux traités par le placebo ont obtenu une réponse ACR20; dans l'essai SPIRIT-P2, 48,0 % des patients traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 50,0 % de ceux traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et 22,0 % de ceux traités par le placebo ont obtenu une réponse ACR20; toutes les valeurs de *P* pour l'ixékizumab par rapport au placebo sont < 0,001. Dans l'essai SPIRIT-P2, les résultats des analyses des sous-groupes par degré de gravité de la maladie au début de l'essai vont dans le sens de ceux de l'ensemble de la population pour la réponse ACR20; toutefois, ces analyses n'ont pas fait partie de la méthode d'analyse statistique hiérarchique et doivent être considérées comme étant de nature exploratoire en raison de la possibilité d'amplification du taux d'erreur de type I. Le clinicien expert consulté dans le cadre de la présente revue indique que les différences de réponses ACR20 par rapport au placebo sont importantes sur le plan clinique. En ce qui concerne les réponses cliniques mesurées par les critères de l'AMM, les patients des deux groupes de traitement par l'ixékizumab ont des taux de réponse supérieurs à ceux des patients du groupe du placebo à la 24<sup>e</sup> semaine dans l'essai SPIRIT-P1; les différences entre les groupes thérapeutiques sont statistiquement significatives dans l'essai SPIRIT-P2 (23,6 % pour le groupe de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 27,9 % pour celui de l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et 3,4 % pour celui du placebo à la 24<sup>e</sup> semaine; les deux valeurs de *P* sont < 0,001).

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

L'amélioration de la fonction physique à la 24<sup>e</sup> semaine, mesurée à l'aide du questionnaire HAQ-DI, est statistiquement significative et importante sur le plan clinique. Les différences en ce qui concerne la variation 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 -0,3 et de -0,4 dans l'essai SPIRIT-P2 (les deux valeurs de *P* sont < 0,001) et respectivement de -0,32 et de -0,26 dans l'essai SPIRIT-P1 (les deux valeurs de *P* sont < 0,001).

La productivité au travail a été mesurée à l'aide du questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités touchant à un problème de santé précis (WPAI-SHP pour Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem) soumis à une partie des participants aux essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2. Des diminutions numériques plus grandes de la limitation du travail ou des activités attribuable à la maladie ont été constatées dans les groupes de l'ixékizumab par rapport au placebo à la 24<sup>e</sup> semaine. Les groupes de patients ont mentionné ce résultat comme étant important, mais dans les deux essais, il s'agit d'une variable exploratoire qui n'a pas fait partie des analyses avec ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, il faut interpréter ces résultats avec prudence.

### *Mesure des symptômes de l'arthrite psoriasique*

Les deux essais font état des symptômes de l'AP comme la fatigue et la douleur arthritique. Pour ces résultats d'efficacité déclarés par les patients à la 24<sup>e</sup> semaine, on constate des améliorations plus importantes de la variation moyenne du score chez les patients traités par l'ixékizumab comparativement à ceux du groupe du placebo. Les mesures de l'évaluation de la douleur par le

patient et de l'échelle numérique de la gravité de la fatigue ne font pas partie du plan d'analyse hiérarchique et ne sont donc pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples; en conséquence, le seuil de signification est amplifié et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

### *Qualité de vie liée à la santé*

Les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2 ont mesuré la QVLS à l'aide du questionnaire sur l'état de santé Short Form (36) (SF-36). Les deux essais montrent une amélioration plus importante des scores du sommaire de la composante physique du questionnaire SF-36 dans les deux groupes de traitement par l'ixékizumab que dans le groupe du placebo à la 24<sup>e</sup> semaine. Ils montrent également une amélioration des scores du sommaire de la composante mentale du questionnaire SF-36 dans les schémas thérapeutiques de l'ixékizumab par rapport au placebo; toutefois, l'amplitude de ces variations est plus faible que celle des scores du sommaire de la composante physique. D'après ces résultats, le traitement par l'ixékizumab est associé à une amélioration de la QVLS, particulièrement dans le domaine du bien-être physique du patient. Bien que les groupes de patients aient mentionné la QVLS comme étant un résultat important, les mesures de résultats des sommaires des composantes physique et mentale du questionnaire SF-36 ne font pas partie du plan d'analyse hiérarchique et ne sont donc pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples; en conséquence, le seuil de signification est amplifié et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

Seulement les patients dont la surface corporelle atteinte était égale ou supérieure à 3 % au début de l'essai ont fait l'objet d'une évaluation de la réponse PASI. Dans l'essai SPIRIT-P1, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 dans chaque groupe de traitement par l'ixékizumab est significativement plus élevée sur le plan statistique par rapport au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine : 69,5 % des patients traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 75,3 % de ceux traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et 7,5 % de ceux traités par le placebo (les deux valeurs de *P* sont < 0,001). Dans l'essai SPIRIT-P2, la proportion de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 dans chaque groupe de traitement par l'ixékizumab est également significativement plus élevée sur le plan statistique par rapport au placebo à la 12<sup>e</sup> semaine : 61,8 % des patients traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines, 57,4 % de ceux traités par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines et 10,4 % de ceux traités par le placebo (les deux valeurs de *P* sont < 0,001). Le clinicien expert consulté dans le cadre de la présente revue indique que les différences entre les groupes concernant la réponse PASI 75 sont considérées comme étant cliniquement significatives.

Chez les patients atteints d'enthésite au début de l'essai, l'amélioration de cette affection (évaluée par l'indice LEI) n'est pas statistiquement significative dans toutes les comparaisons entre l'ixékizumab et le placebo à la 24<sup>e</sup> semaine dans les essais SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2.

### *Modifications radiographiques*

Les modifications radiographiques n'ont été évaluées que dans l'essai SPIRIT-P1, à l'aide du STSm. La différence entre les groupes de traitement de la variation moyenne du STSm du début de l'essai à la 24<sup>e</sup> semaine est de -0,41 pour l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines par rapport au placebo (*P* < 0,001) et de -0,33 pour l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les quatre semaines par rapport au placebo (*P* = 0,004). Le clinicien expert consulté dans le cadre de la présente revue indique qu'il est difficile d'observer des modifications radiographiques importantes en 24 semaines chez la population à l'étude.

### *Résultats provenant de la phase de prolongation de l'essai*

D'après les résultats de la phase de prolongation de l'essai SPIRIT-P1, les améliorations des résultats cliniques et déclarés par les patients observées à la 24<sup>e</sup> semaine se maintiennent pendant toute la durée de la période de prolongation de 52 semaines, et ce, pour les deux schémas posologiques de l'ixékizumab, soit toutes les deux semaines et toutes les quatre semaines. Les patients du groupe du placebo ou de l'adalimumab qui ont fait l'objet d'une nouvelle répartition au hasard soit dans le groupe de l'ixékizumab toutes les quatre semaines ou dans celui de l'ixékizumab toutes les deux semaines montrent également une amélioration des résultats cliniques et déclarés par les patients à la 52<sup>e</sup> semaine qui est semblable à l'efficacité obtenue dans les groupes qui ont suivi le traitement par l'ixékizumab du début de l'essai à la 52<sup>e</sup> semaine. Toutefois, la phase de longue durée de l'essai a une valeur clinique limitée pour les raisons suivantes : il n'y a pas de groupes témoins et il est permis d'apporter des modifications aux traitements de fond. En conséquence, il est impossible de départager l'effet du médicament de celui des modifications apportées aux traitements de fond concernant les résultats rapportés. En outre, étant donné que tous les patients savent qu'ils reçoivent l'ixékizumab, les résultats subjectifs et déclarés par les patients peuvent être biaisés.

### Résultats provenant de la comparaison de traitements indirecte

En l'absence de données suffisantes provenant d'essais cliniques comparatifs directs entre l'ixékizumab et d'autres biomédicaments pour traiter l'AP, le fabricant a effectué une analyse de comparaison de traitements indirecte fondée sur une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés et comparé l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab à celles de l'adalimumab, de l'aprémilast, du certolizumab pegol, de l'éta nercept, du golimumab, de l'infliximab, du sécukinumab et de l'ustékinumab. Les résultats sur l'efficacité (fondés sur les réponses ACR, les critères de réponse au traitement de l'AP [PsARC], l'indice HAQ-DI et les réponses PASI) et l'innocuité ont été évalués, mais aucune donnée sur la QVLS n'a été mesurée. Le manque d'information concernant les différents essais retenus limite la capacité d'en évaluer l'hétérogénéité clinique. En fonction des données sur 12 semaines (jusqu'à 16 semaines), 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 la réponse 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 biomédicaments pour ce qui est des résultats sur l'efficacité.

### Effets néfastes

À la 24<sup>e</sup> semaine, la fréquence des événements indésirables graves (EIG) est faible et des cas isolés d'EIG ont été signalés dans les groupes de traitement par l'ixékizumab et ceux du 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. Le taux d'abandon pour cause d'événements indésirables (ACEI) est également faible 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, les EI les plus fréquents étant 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.

Le profil d'innocuité de l'ixékizumab sur 52 semaines concorde avec celui observé au cours de la période de 24 semaines menée à double insu et aucune préoccupation inattendue en matière d'innocuité n'a été soulevée. D'après les résultats provenant de la comparaison indirecte présentée par le fabricant, 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 ayant ou non des antécédents de traitement par un biomédicament sur la base des résultats sur 12 semaines (jusqu'à 16 semaines).

## Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

À ce jour, l'ixékizumab est le deuxième inhibiteur de l'IL-17 d'usage autorisé dans le traitement du psoriasis et de l'AP. Les commentaires qui suivent ne s'appliquent qu'à l'AP.

L'ixékizumab rejoint un marché saturé de biomédicaments dans le traitement de l'AP. Il fera concurrence à cinq inhibiteurs du TNF originaux, à au moins deux anti-TNF biosimilaires, à l'aprémilast et au sécukinumab, un autre inhibiteur de l'IL-17. Bientôt, deux autres inhibiteurs de l'IL-17, le gésulkumab et le brodalumab pourraient rejoindre le marché et, dans un avenir prochain, un inhibiteur de la Janus kinase (JAK). Des comparaisons informelles de tous les médicaments offerts pour traiter l'AP ne permettent de discerner aucune différence évidente quant à l'efficacité, corroborées par une métaanalyse en réseau en bon et due forme fournie par le fabricant<sup>2</sup>. Par conséquent, il est difficile d'affirmer que l'ixékizumab viendra combler un besoin dans le traitement de l'AP. En outre, rien ne permet de croire que l'ixékizumab est susceptible d'être plus efficace chez les patients atteints d'AP et présentant une enthésite, une dactylite, une sacro-iliite ou une spondylite.

Comparativement aux inhibiteurs du TNF (sauf l'éta nercept), les inhibiteurs de l'IL-17 sont défavorisés 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

<sup>1</sup> L'information présentée ici s'inspire de l'opinion du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la présente revue.

dans le déclenchement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou de l'uvéïte chez les patients n'ayant jamais été atteints de ces maladies demeure un sujet d'intérêt qui n'est pas parfaitement défini. 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 sont coûteux et comportent certains risques. Compte tenu de ces préoccupations, les inhibiteurs du TNF seront sans doute le traitement de première intention de l'AP.

L'ixékizumab a peut-être un avantage sur le sécukinumab chez les patients atteints d'AP qui ont échoué le traitement par un inhibiteur du TNF ou qui y sont intolérants. Il n'existe aucune comparaison directe. Le sécukinumab n'a pas été examiné dans un essai visant des patients qui ont déjà été exposés aux inhibiteurs du TNF, bien que dans l'essai FUTURE-2 sur le sécukinumab administré par voie sous-cutanée, 35 % des patients avaient déjà été exposés à un inhibiteur du TNF. La dose de 150 mg de sécukinumab est à peine efficace. La dose de 300 mg est associée à un taux de réponse ARC20 de 45,5 % comparativement à 58,2 % chez les patients n'ayant jamais été traités par un inhibiteur du TNF. On constate souvent cette ampleur de baisse d'activité chez les patients dont la réponse au traitement par un inhibiteur du TNF est insuffisante. En revanche, lorsque l'ixékizumab a été étudié chez cette population de patients, il n'y a pas eu de baisse importante du taux de réponse ACR20 à la dose la plus faible (administration toutes les quatre semaines), ce qui semble indiquer un avantage pour l'ixékizumab fondé sur l'efficacité et le coût.

## Conclusion

Sur la base de deux essais cliniques comparatifs randomisés menés à double insu chez des adultes atteints d'AP évolutive n'ayant jamais été traités par un biomédicament (SPIRIT-P1) ou ayant des antécédents de prise d'inhibiteurs du TNF (SPIRIT-P2), le traitement par l'ixékizumab à raison de 80 mg toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines est associé à des améliorations statistiquement significatives et importantes sur le plan clinique du principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la réponse ACR20 à la 12<sup>e</sup> et à la 24<sup>e</sup> semaine. Des variations statistiquement significatives ont également été signalées pour d'autres critères d'évaluation liés à la réponse clinique, comme l'activité minimale de la maladie (AMM) à la 24<sup>e</sup> semaine qui favorise le traitement par l'ixékizumab. On constate une plus grande amélioration de la qualité de vie, de la fonction physique, de la fatigue et de la douleur à la 24<sup>e</sup> semaine dans les groupes de l'ixékizumab par rapport au groupe du placebo. Sauf dans le cas de l'ACR20, de l'AMM, de l'indice HAQ-DI, des modifications radiographiques mesurées par le STSm, des modifications de l'atteinte cutanée mesurées par les réponses PASI et des modifications de l'enthésite mesurées par l'indice LEI, aucun ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples n'a été effectué pour tous les autres critères d'évaluation; par conséquent, on considère que les résultats pour ces critères d'évaluation ne sont pas concluants. Dans les deux essais, une très grande proportion de patients du groupe du placebo ont arrêté leur traitement avant la 24<sup>e</sup> semaine (en raison soit d'un retrait anticipé à la 16<sup>e</sup> semaine ou d'un abandon du traitement), les allégations d'efficacité à la 24<sup>e</sup> semaine sont donc incertaines.

Dans l'ensemble, la fréquence des EI apparus au traitement est plus élevée dans les deux groupes de l'ixékizumab que dans celui du placebo chez les patients qui n'ont jamais été traités par un biomédicament ou qui ont déjà été traités par un inhibiteur du TNF. Les infections, l'hypersensibilité et les réactions au point d'injection sont des EI fréquents. En outre, l'AP est une affection chronique que le patient devra traiter tout au long de sa vie, par conséquent, un essai comparatif de 24 semaines est de trop courte durée pour évaluer les effets néfastes.

D'après les résultats de la phase de prolongation de l'essai SPIRIT-P1, les améliorations des résultats cliniques et déclarés par les patients observées à la 24<sup>e</sup> semaine se maintiennent pendant toute la durée de la période de prolongation de 52 semaines. Le profil d'innocuité de l'ixékizumab sur 52 semaines concorde avec celui observé au cours de la période de 24 semaines menée à double insu et aucune préoccupation inattendue en matière d'innocuité n'a été soulevée. Des données de courte durée fournies dans une méta-analyse en réseau présentée par le fabricant montrent que chez les populations n'ayant jamais été traitées par un biomédicament, l'ixékizumab tend à montrer de meilleurs résultats que les autres biomédicaments dans les analyses de la réponse 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 biomédicaments pour ce qui est des résultats sur l'efficacité. De plus, 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 ayant ou non des antécédents de traitement par un biomédicament.

**Tableau 1 : Résumé des résultats (population selon l'intention de traiter)**

	SPIRIT-P1 <sup>a</sup>				SPIRIT-P2 <sup>b</sup>		
	IXE 80 mg t.2.s. (N = 103)	IXE 80 mg t.4.s. (N = 107)	ADA 40 mg t.2.s. (N = 101)	PL (N = 106)	IXE 80 mg t.2.s. (N = 123)	IXE 80 mg t.4.s. (N = 122)	PL (N = 118)
<b>EFFICACITÉ</b>							
<b>% de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 12<sup>e</sup> semaine</b>							
n (%)	62 (60,2)	61 (57,0)	52 (51,5)	33 (31,1)	59 (48,0)	61 (50,0)	26 (22,0)
Rapport de cotes (IC à 95 % par rapport au PL)	3,32 (1,88 à 5,89)	2,92 (1,66 à 5,14)	2,36 (1,34 à 4,17)		3,28 (1,85 à 5,79)	3,56 (2,02 à 6,26)	
Valeur de P par rapport au PL	< 0,001	< 0,001	0,003		< 0,001	< 0,001	
<b>% de patients ayant obtenu une réponse ACR20 à la 24<sup>e</sup> semaine</b>							
n (%)	64 (62,1)	62 (57,9)	58 (57,4)	32 (30,2)	59 (48,0)	65 (53,3)	23 (19,5)
Rapport de cotes (IC à 95 % par rapport au PL)	3,88 (2,18 à 6,91)	3,24 (1,84 à 5,72)	3,16 (1,78 à 5,60)		3,79 (2,12 à 6,78)	4,74 (2,65 à 8,48)	
Valeur de P par rapport au PL	< 0,001	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	
<b>% de patients ayant obtenu une AMM à la 24<sup>e</sup> semaine</b>							
n (%)	42 (40,8)	32 (29,9)	32 (31,7)	16 (15,1)	29 (23,6)	34 (27,9)	4 (3,4)
Rapport de cotes (IC à 95 % par rapport au PL)	3,93 (2,03 à 7,64)	2,42 (1,23 à 4,75)	2,61 (1,32 à 5,14)		8,89 (3,01 à 26,27)	11,58 (3,91 à 34,30)	
Valeur de P par rapport au PL	< 0,001	0,010	0,006		< 0,001	< 0,001	
<b>Variation de l'indice HAQ-DI du début de l'essai à la 24<sup>e</sup> semaine</b>							
n	84	83	85	63	91	95	64
Différence des moyennes des MC (IC à 95 % par rapport au PL)	-0,32 (-0,46 à -0,18)	-0,26 (-0,40 à -0,12)	-0,19 (-0,33 à -0,05)		-0,3 (-0,4 à -0,1)	-0,4 (-0,5 à -0,3)	
Valeur de P par rapport au PL	< 0,001	< 0,001	0,007		< 0,001	< 0,001	
<b>% de patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la 12<sup>e</sup> semaine</b>							
n/N (%)	41/59 (69,5)	55/73 (75,3)	23/68 (33,8)	5/67 (7,5)	42/68 (61,8)	39/68 (57,4)	7/67 (10,4)
Rapport de cotes (IC à 95 % par rapport au PL)	29,06 (9,87 à 85,53)	38,80 (13,36 à 112,72)	6,29 (2,20 à 17,95)		16,67 (6,28 à 44,24)	14,03 (5,28 à 37,27)	
Valeur de P par rapport au PL	< 0,001	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	
<b>Amélioration de l'enthésite par rapport au début de l'essai</b>		<b>Variation du début de l'essai à la 12<sup>e</sup> semaine</b>				<b>% de disparition complète à la 24<sup>e</sup> semaine</b>	
	Δ moy. des MC (ET) : -1,5 (0,24)	Δ moy. des MC (ET) : -0,9 (0,21)	Δ moy. des MC (ET) : -0,8 (0,24)	Δ moy. des MC (ET) : -0,8 (0,24)	n/N (%) : 30/95 (31,6)	n/N (%) : 27/89 (30,3)	n/N (%) : 18/82 (22,0)
	Diff. des moy. des MC (IC à 95 % par rapport au PL) : -0,7 (-1,32 à -0,04)	Diff. des moy. des MC (IC à 95 % par rapport au PL) : 0 (-0,65 à 0,56)	Diff. des moy. des MC (IC à 95 % par rapport au PL) : 0 (-0,59 à 0,69)		Rapport de cotes (IC à 95 % par rapport au PL) : 1,68 (0,84 à 3,38)	Rapport de cotes (IC à 95 % par rapport au PL) : 1,55 (0,77 à 3,13)	
	P = 0,038	P = 0,884	P = 0,879		P = 0,142	P = 0,218	
<b>Variation du STSm du début de l'essai à la 24<sup>e</sup> semaine</b>							
n	85	82	83	61	NS		
Différence des moyennes des MC (IC à 95 % par rapport au PL)	-0,41 (-0,63 à -0,19)	-0,33 (-0,55 à -0,10)	-0,39 (-0,61 à -0,16)				
Valeur de P par rapport au PL	< 0,001	0,004	< 0,001				
<b>EFFETS NÉFASTES</b>							
Patients ayant eu au moins un EI, n (%)	67 (65,7)	71 (66,4)	65 (64,4)	50 (47,2)	90 (73,2)	83 (68,0)	76 (64,4)
Patients ayant eu au moins un EIG, n (%)	3 (2,9)	6 (5,6)	5 (5,0)	2 (1,9)	8 (6,5)	3 (2,5)	4 (3,4)
Patients ayant eu au moins un ACEI, n (%)	4 (3,9)	2 (1,9)	2 (2,0)	2 (1,9)	8 (6,5)	5 (4,1)	6 (5,1)
Décès	0	0	0	0	0	0	0

ACEI = abandon pour cause d'évènement indésirable; ACR20 = réponse de 20 % selon l'American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; AMM = activité minimale de la maladie; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ET = erreur type; HAQ-DI = indice de capacité fonctionnelle du questionnaire

d'évaluation de la santé; IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; IXE = ixékizumab; MC = moindres carrés; MMR = modèle d'effets mixtes pour des mesures répétées; NS = non signalé; PASI = indice d'étendue et de gravité du psoriasis; PL = placebo; STSm = score total de Sharp modifié; t.2.s. = toutes les 2 semaines; t.4.s. = toutes les 4 semaines.

<sup>a</sup> Dans l'essai SPIRIT-P1, le rapport de cotes, l'IC et la valeur de  $P$  proviennent d'un modèle de régression logistique utilisant le test de Wald et ayant le traitement, la région et les antécédents d'ARMM classiques au début de l'essai comme facteurs; la moyenne des MC, la différence des moyennes des MC, l'IC et la valeur de  $P$  proviennent d'un MMR ayant le traitement, la région, les antécédents d'ARMM classiques au début de l'essai, la visite et l'interaction entre le traitement et la visite comme facteurs fixes et le début de l'essai comme covariable.

<sup>b</sup> Dans l'essai SPIRIT-P2, le rapport de cotes, l'IC et la valeur de  $P$  proviennent d'un modèle de régression logistique utilisant le test de Wald et comprenant le traitement, la région géographique et les antécédents d'inhibiteurs du TNF dans le modèle; la moyenne des MC, l'ET, l'IC à 95 % et la valeur de  $P$  sont fondés sur un MMR qui comprend le traitement, la visite, la région géographique, les antécédents d'inhibiteurs du TNF (réponse insuffisante à 1 inhibiteur du TNF, réponse insuffisante à 2 inhibiteurs du TNF ou intolérance à un inhibiteur du TNF), l'interaction entre le traitement et la visite, l'interaction entre la région géographique et la visite et l'interaction entre les antécédents d'inhibiteurs du TNF et la visite, de même que les covariables fixes continues des valeurs initiales et de l'interaction entre les valeurs initiales et la visite, dont la structure de variance-covariance est fixée à « non structurée » (pour la variation par rapport au début de l'essai).

Sources : rapports d'essais cliniques de SPIRIT-P1<sup>3</sup> et de SPIRIT-P2<sup>4</sup>.