

## 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 : Le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ixékizumab dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements classiques, sous réserve des conditions que voici :

#### **Conditions de remboursement**

##### **Condition relative à l'amorce, au renouvellement, à l'arrêt et à la prescription**

Rembourser selon des critères semblables aux autres inhibiteurs de l'interleukine 17 (IL-17) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

##### **Condition relative au prix**

L'ixékizumab devrait se révéler plus économique pour les régimes d'assurance médicaments que le traitement biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Mars 2020
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, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

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

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

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

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

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

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

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document 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.

**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 : Le traitement de la spondylarthrite ankylosante

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ixékizumab dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement classique, sous réserve des conditions que voici :

### Conditions de remboursement

#### Condition relative à l'amorce, au renouvellement, à l'arrêt et à la prescription

Rembourser selon des critères semblables aux autres inhibiteurs de l'interleukine 17 (IL-17) dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

#### Condition relative au prix

L'ixékizumab devrait se révéler plus économique pour les régimes d'assurance médicaments que le traitement biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

### Motifs de la recommandation

1. Dans deux essais contrôlés randomisés contre placebo menés en double insu chez des adultes souffrant de spondylarthrite ankylosante évolutive n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques (COAST-V) ou ayant cessé la prise d'un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) en raison d'une réponse insuffisante ou d'une intolérance (COAST-W), l'injection sous-cutanée (SC) de 80 mg d'ixékizumab toutes les quatre semaines est associée à une amélioration statistiquement significative d'importance clinique de la réponse clinique selon la proportion de patients atteignant une réponse ASAS 40 (amélioration de 40 % aux critères définis par l'Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) à la 16<sup>e</sup> semaine (critère d'évaluation de l'efficacité principal). On note également des améliorations d'importance clinique par rapport au placebo pour ce qui est du score global de l'état physique du Short Form 36 (le SF-36, un outil d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé), de la réduction de l'activité de la maladie et de l'évolution à l'indice MRI Spine SPARCC (indice d'imagerie par résonance magnétique de la colonne du Spondyloarthritis Research Consortium of Canada).
2. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur se penche sur l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab par rapport à celles du sécukinumab, de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab chez des adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive. Cependant, la CTI n'examine pas le certolizumab pégol ou l'infliximab (le médicament original et les biosimilaires), qui sont aussi offerts dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. En outre, la CTI est assortie de nombreuses limites, notamment une recherche documentaire désuète, une incapacité à évaluer l'hétérogénéité des études incluses et un réseau clairsemé, qui donnent lieu à une incertitude non négligeable. Dans l'ensemble, rien n'indique que l'ixékizumab est plus avantageux sur le plan thérapeutique que les autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.
3. Il existe une incertitude considérable relativement au rapport coût/efficacité de l'ixékizumab compte tenu des nombreuses limites soulevées quant au modèle économique et qui n'ont pas pu être compensées par l'ACMTS. Parmi ces limites, notons l'exclusion de comparateurs pertinents, comme le certolizumab pégol, le golimumab et l'infliximab chez les patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, et l'exclusion du sécukinumab, l'autre inhibiteur de l'IL-17 utilisé dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, dans le groupe de patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF. Vu l'incertitude importante entourant l'analyse coût/efficacité de l'ixékizumab, il faudrait que le prix du médicament soit réduit de sorte qu'il représente une économie pour les régimes d'assurance médicaments par rapport aux autres antirhumatismes modificateurs de la maladie biologiques (ARMMb) remboursés.

### Points de discussion

- Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante expriment un besoin continu d'options de traitement efficaces. Le CCEM se penche sur le rôle que pourrait jouer l'ixékizumab à cet égard; cependant, aucune donnée ne démontre que l'ixékizumab

comblerait bel et bien ce besoin. Au Canada, plusieurs autres ARMMb sont offerts pour traiter cette affection, y compris un autre inhibiteur de l'IL-17, le sécukinumab.

- Selon les lignes directrices 2019 de l'American College of Rheumatology, de la Spondylitis Association of America et du Spondyloarthritis Research and Treatment Network sur la spondylarthrite ankylosante, le premier médicament biologique à utiliser après le traitement classique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) devrait être un inhibiteur du TNF plutôt que le sécukinumab ou l'ixékizumab. En cas de réponse insuffisante au premier inhibiteur utilisé, il faudrait privilégier un inhibiteur de l'IL-17 plutôt qu'un second inhibiteur du TNF. Ainsi, l'ixékizumab aurait sa place auprès des patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF. Le Comité estime que, même s'il existe des données probantes sur les patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, l'ixékizumab devrait être utilisé après l'essai d'un inhibiteur du TNF.
- Il demeure une incertitude considérable relativement aux analyses pharmacoéconomiques présentées, compte tenu du nombre de limites qui n'ont pas pu être compensées par l'ACMTS, notamment l'exclusion du sécukinumab, un comparateur pertinent, dans l'analyse menée chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF. Le coût annuel de l'ixékizumab se trouve entre 20 569 \$ et 22 151 \$, tandis que le coût du sécukinumab se trouve entre 9 973 \$ et 13 298 \$.

## Contexte

L'ixékizumab est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé qui se lie sélectivement à la cytokine pro-inflammatoire IL-17A, neutralisant son action. L'indication à l'étude est le traitement de la spondylarthrite ankylosante évolutive chez l'adulte qui a montré une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement classique.

La dose recommandée par Santé Canada dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante est de 80 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines. Le traitement par les ARMM classiques (ARMMc), les corticostéroïdes, les AINS ou les analgésiques peut se poursuivre durant le traitement par l'ixékizumab. L'ixékizumab se vend en autoinjecteur ou en seringue à dose unique préremplis d'un millilitre contenant 80 mg du médicament.

## Historique de l'examen du médicament

L'ixékizumab a déjà été évalué par l'ACMTS dans le traitement du psoriasis en plaques et de l'arthrite psoriasique. Les recommandations du CCEM étaient les suivantes :

- Dans le traitement du psoriasis en plaques : 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 ([Recommandation finale du CCEM, 25 octobre 2016](#)).
- Dans le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez l'adulte : remboursement dans le traitement de l'arthrite psoriasique 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 : l'ixékizumab devrait se révéler plus économique pour les régimes d'assurance médicaments que les autres biomédicaments remboursés dans le traitement de l'arthrite psoriasique ([Recommandation finale du CCEM, 21 août 2018](#)).

## Résumé des données probantes prises 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 randomisés (ECR) sur l'ixékizumab, une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a aussi tenu compte des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante et des 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.

## Résumé des observations de patients

Le PCEM a reçu trois exposés d'observations des patients : un de l'Association canadienne de spondylarthrite (ACS), un d'Arthritis Consumer Experts (ACE) et un exposé commun de la Canadian Arthritis Patient Alliance (CAPA) et de la Société de l'arthrite. Les

patients ont été sondés au moyen d'enquêtes en ligne ou d'enquêtes diffusées par courriel ou sur les médias sociaux. Voici les grandes lignes des commentaires recueillis :

- Selon les groupes de patients, les symptômes courants de la spondylarthrite ankylosante qui ont le plus grand impact sur la vie et les activités quotidiennes des patients sont les douleurs rachidiennes, les problèmes de mobilité, la fatigue et les troubles du sommeil. Les patients subissent également plusieurs conséquences psychologiques. Pour beaucoup d'entre eux, il est difficile, voire impossible, de faire des choses simples comme prendre soin de sa famille de ses amis ou passer du temps avec eux, participer à des activités récréatives, conduire, travailler ou assumer le rôle de parent.
- L'efficacité des traitements actuels varie d'un patient à l'autre. Pour certains, tel ou tel médicament améliorera sensiblement leur vie et leur permettra de poursuivre toutes les activités qu'ils aiment. Pour d'autres, un médicament les aidera seulement à passer à travers leur journée. De même, pour certains patients, le médicament aura un bon effet rapidement, alors que pour d'autres, il faudra du temps. Chez certains patients, tel médicament arrivera pendant longtemps à soulager les symptômes, et ils pourront le prendre pendant plusieurs années; chez d'autres, le soulagement durera moins longtemps ou ne viendra tout simplement pas, et ils devront passer à une autre option. Les traitements actuels peuvent être difficiles à tolérer et à gérer, plusieurs répondants faisant état d'effets secondaires, souvent des troubles gastro-intestinaux, de la fatigue suivant l'injection et la prise de poids. Mentionnons par ailleurs les effets secondaires associés à la prise prolongée de corticostéroïdes, notamment l'ostéoporose, le glaucome, les cataractes, l'ostéonécrose, les altérations cutanées, les cardiopathies et l'AVC.
- Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante veulent de nouvelles options de traitement susceptibles de réduire la douleur, la fatigue, la raideur articulaire et l'enflure, de ralentir la progression de la maladie, d'améliorer la mobilité et la productivité au travail, et de leur rendre la capacité de mener leurs activités quotidiennes. Ils veulent aussi des traitements avec moins d'effets secondaires.

## Essais cliniques

Deux études sont retenues dans le cadre de la revue systématique. L'étude COAST-V (N = 341) est un essai contrôlé randomisé contre placebo de phase III, mené en double insu dans plusieurs centres, et comprenant un groupe recevant un traitement de référence (adalimumab). Elle examine l'efficacité et l'innocuité de deux différents schémas d'ixékizumab administré par voie sous-cutanée (80 mg toutes les deux semaines et 80 mg toutes les quatre semaines) par rapport au placebo chez des adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive n'ayant jamais reçu d'ARMMb. L'étude COAST-W (N = 316) est un essai contrôlé randomisé contre placebo, mené en double insu chez des adultes atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou deux inhibiteurs du TNF. Le but de l'étude COAST-W est d'examiner l'efficacité et l'innocuité de deux différents schémas d'ixékizumab (80 mg toutes les deux semaines et 80 mg toutes les quatre semaines) comparativement au placebo. Dans les deux études, les doses de départ de 80 mg et de 160 mg sont évaluées pour chaque schéma. Comme la dose recommandée par Santé Canada dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante est de 80 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines, les résultats du schéma à 80 mg toutes les deux semaines ne sont pas pris en compte dans l'évaluation de l'ACMTS. Les critères d'admissibilités sont les suivants : 18 ans et plus, diagnostic de spondylarthrite ankylosante (d'après les critères de New York modifiés, un indice BASDAI [pour Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index] de 4 ou plus, et un score total de dorsalgie de 4 ou plus selon une échelle d'évaluation numérique au dépistage et au début de l'étude). Les patients doivent avoir eu une réponse insuffisante, selon l'évaluation du chercheur, à deux AINS ou plus dans la marge thérapeutique durant au moins quatre semaines en tout, ou avoir des antécédents d'intolérance aux AINS. Les deux études comptent quatre périodes : une période de dépistage, une période de traitement en insu de 16 semaines, une période de traitement prolongé de 52 semaines, et une période de suivi de 24 semaines.

À la fin de l'étude COAST-V, les taux de rétention des patients dans la population en intention de traiter sont de 96,3 %, 98,9 % et 97,8 % dans le groupe traité par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines, dans le groupe placebo et dans le groupe traité par l'adalimumab, respectivement. À la fin de l'étude COAST-W, ces taux sont de 86,8 % et 89,4 % dans le groupe traité par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et dans le groupe placebo.

Une des limites importantes des deux études est l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples en ce qui concerne beaucoup des critères d'évaluation secondaires qui nous intéressent, notamment le BASDAI 50 dans l'étude COAST-W. Parmi les principales lacunes dans les données probantes, notons l'absence de données comparant directement l'ixékizumab à d'autres ARMMb, et les données limitées à long terme.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- Réponse clinique : Les critères de l'ASAS comptent six domaines (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité, inflammation, protéine C réactive et mobilité rachidienne). Une réponse ASAS 40 se définit comme une amélioration de 40 % ou plus et une amélioration en valeur absolue par rapport aux valeurs de départ de deux unités ou plus (étendue de 0 à 10) dans au moins trois des quatre domaines principaux (évaluation globale par le patient, douleur rachidienne, fonctionnalité et inflammation) sans détérioration dans les autres domaines. Une réponse ASAS 20 est une amélioration de 20 % ou plus, et une amélioration en valeur absolue par rapport aux valeurs de départ d'une unité ou plus (étendue de 0 à 10) dans au moins trois des quatre domaines principaux sans aggravation plus grande que 20 % ou une unité (étendue de 0 à 10) dans les autres domaines.
- Fonction et incapacité : L'indice BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) est une des quatre composantes principales des critères de l'ASAS. Outil autoadministré et validé, il est largement utilisé pour évaluer la fonction physique des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le BASFI repose sur huit questions précises sur le fonctionnement propre à la spondylarthrite ankylosante et deux questions reflétant la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Chaque question est évaluée selon une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm ou une échelle numérique allant de 0 à 10, et la moyenne donne l'indice BASFI (sur une échelle de 0 à 10). Plus le score est élevé, plus l'incapacité est grande; une réduction par rapport aux valeurs initiales indique donc une amélioration de l'état du patient. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) est de 0,6 unité sur une échelle de 10 unités.
- Qualité de vie liée à la santé : Le SF-36 est un questionnaire en 36 points sur l'état de santé général. Largement utilisé dans des essais cliniques portant sur diverses maladies, il compte huit domaines ainsi que deux scores globaux, pour l'état physique et l'état mental. Les scores sont exprimés sur une échelle allant de 0 à 100; plus le score est haut, meilleur est l'état de santé. Le SF-36 présente une forte corrélation avec l'indice BASDAI. Un changement de 2,5 à 5,0 points aux scores globaux est considéré comme étant d'importance clinique.
- Activité de la maladie : L'indice BASDAI est l'outil validé de mesure de l'activité inflammatoire de la spondylarthrite ankylosante le plus utilisé. Il s'agit d'un questionnaire rempli par le patient produisant un indice composé qui rend compte des principaux symptômes de spondylarthrite ankylosante. L'outil compte six questions portant sur cinq symptômes importants : la fatigue, la douleur aux articulations axiales (colonne vertébrale) et périphériques, la douleur au toucher localisée et la raideur matinale (intensité et durée). Les réponses des patients sont consignées selon une échelle horizontale numérique de 10 unités, une échelle visuelle analogique de 10 cm ou une échelle de réponse numérique (de 1 à 10). L'indice BASDAI résultant se trouve entre 0 et 10; plus il est élevé, plus la maladie est active. Une réduction de ce score constitue donc une amélioration de l'état du patient. La DMIC est un changement de deux unités (sur une échelle de 0 à 10); une réponse BASDAI 50 reflète une amélioration d'au moins 50 % par rapport à l'évaluation initiale.
- Indice MRI Spine SPARCC : Il s'agit d'un système de notation reposant sur l'IRM qui évalue la présence, l'ampleur tridimensionnelle et l'intensité du signal des lésions inflammatoires actives représentées par l'œdème de la moelle épinière chez le patient. Chaque unité discovertébrale (de la C2 à la S1) reçoit un score d'œdème de la moelle épinière de 0 à 18. Le score total maximum est donc de 414, et plus le score est élevé, plus la maladie est grave. La DMIC de cet indice est de 5,0 unités.

Le principal critère d'évaluation des deux études est la réponse ASAS 40 à la 16<sup>e</sup> semaine. Les critères d'évaluation secondaires sont la réponse ASAS 20, l'indice BASFI, le SF-36, l'indice BASDAI et l'indice MRI Spine SPARCC. Les groupes de défense des intérêts des patients jugent importantes les mesures concernant les symptômes, la fonction et l'incapacité, la qualité de vie liée à la santé, la productivité au travail et l'évolution de la maladie.

## Efficacité

Dans l'étude COAST-V, à la 16<sup>e</sup> semaine, la proportion des patients ayant atteint une réponse ASAS 40 est de 48,1 % dans le groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et de 18,4 % dans le groupe placebo. La différence moyenne entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de 29,8% (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 16,2 % à 43,3 %;  $P < 0,001$ ). Dans l'étude COAST-W, les proportions de patients ayant atteint une réponse ASAS 40 sont respectivement de 25,4 % et de 12,5 %, et la différence moyenne entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de 12,9 % (IC à 95 % de 2,7 % à 23,2 %,  $P = 0,017$ ).

Dans l'analyse en intention de traiter de l'étude COAST-V, la proportion de patients ayant atteint une réponse ASAS 20 est de 64,2 % dans le groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et de 40,2 % dans le groupe placebo. La différence

moyenne entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de 24,0 % (IC à 95 % de 9,3 % à 38,6 %;  $P < 0,001$ ). Dans l'analyse de l'étude COAST-W, ces proportions sont respectivement de 48,2 % et de 29,8 %, et la différence moyenne entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de 18,4 % (IC à 95 % de 5,7 % à 31,1 %;  $P = 0,006$ ). Selon l'expert clinique consulté par l'ACMTS dans le cadre de cette évaluation, une réponse ASAS 20 à la 12<sup>e</sup> semaine est considérée comme une réponse clinique acceptable dans les essais portant sur des ARMMb dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Ainsi, une réponse ASAS 40 à la 16<sup>e</sup> semaine pourrait être considérée comme une amélioration majeure sur le plan clinique.

Les groupes de défense des intérêts des patients jugent importante l'amélioration sur le plan du fonctionnement et de l'incapacité. Dans l'étude COAST-V, à la 16<sup>e</sup> semaine, la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de l'indice BAFSI par rapport au début de l'étude est de -2,39 dans le groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et de -1,16 dans le groupe placebo. La différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) quant à la DMMC est de -1,22 (IC à 95 % de -1,83 à -0,62;  $P < 0,001$ ). Dans l'étude COAST-W, à la 16<sup>e</sup> semaine, la DMMC de l'indice BAFSI par rapport au début de l'étude est respectivement de -1,69 et de -0,64, et la différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) quant à la DMMC est de -1,05 (IC à 95 % de -1,63 à -0,47;  $P < 0,001$ ). Ces résultats représentent une amélioration d'importance clinique chez les patients recevant de l'ixékizumab.

La qualité de vie liée à la santé est également un résultat important pour les groupes de défense des intérêts des patients. Dans l'étude COAST-V, à la 16<sup>e</sup> semaine, la DMMC par rapport au début de l'étude quant au score global de l'état physique du SF-36 est de 7,69 dans le groupe recevant l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et de 3,64 dans le groupe placebo. La différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) quant à la DMMC est de 4,05 (IC à 95 % de 1,94 à 6,16;  $P < 0,001$ ). Au même moment de l'étude COAST-W, la DMMC est de 6,58 et de 1,36 dans les groupes du traitement et du placebo, respectivement. La différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) quant à la DMMC est de 5,21 (IC à 95 % de 3,02 à 7,41;  $P < 0,001$ ). Les deux études observent une amélioration supérieure, tant d'un point de vue statistique que d'un point de vue clinique (DMMC : de 2,5 à 5,0), chez les patients recevant de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines par rapport à ceux recevant le placebo.

L'activité de la maladie est un autre résultat considéré comme important par les groupes de défense des intérêts des patients. La réponse BASDAI 50 est d'ailleurs un critère d'évaluation secondaire important dans l'étude COAST-V. La proportion des patients atteignant cette réponse est de 42,0 % dans le groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et de 17,2 % dans le groupe placebo. La différence moyenne entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de 24,7 % (IC à 95 % de 11,4 % à 38,1 %;  $P < 0,001$ ). Pour ce qui est de l'étude COAST-W, dans l'analyse en intention de traiter, la proportion de patients atteignant une réponse BASDAI 50 est de 21,9 % et de 9,6 %, et la différence moyenne entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de 12,3% (IC à 95 % de 2,8 % à 21,8 %;  $P = 0,015$ ); l'analyse de la réponse BASDAI 50 n'est toutefois pas ajustée pour les comparaisons multiples, de sorte qu'on en ignore la signification statistique.

À la 16<sup>e</sup> semaine de l'étude COAST-V, la DMMC par rapport au début de l'étude quant au score BASDAI est de -2,92 dans le groupe traité par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et de -1,39 dans le groupe placebo. La différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) quant à la DMMC est de -1,54 (IC à 95 % de -2,14 à 0,93;  $P < 0,001$ ). Cependant, ce résultat n'est pas ajusté pour les comparaisons multiples; il faut donc tenir compte du risque d'erreur de type I. Dans l'étude COAST-W, à la 16<sup>e</sup> semaine, la DMMC par rapport au début de l'étude quant au score BASDAI est de -2,17 dans le groupe de l'ixékizumab et de -0,92 dans le groupe placebo. La différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de -1,24 (IC à 95 % de -1,81 à -0,67;  $P < 0,001$ ), ce qui dénote une réduction significativement plus grande.

Dans les deux études, le traitement par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines entraîne une amélioration statistiquement et cliniquement supérieure à celle qu'entraîne le placebo quant à l'indice MRI Spine SPARCC. Dans l'étude COAST-V, à la 16<sup>e</sup> semaine, la DMMC par rapport au début de l'étude est de -11,02 avec le traitement et de -1,51 avec le placebo, et la différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de -9,51 (IC à 95 % de -12,6 à -6,4;  $P < 0,001$ ). Dans l'essai COAST-W, au même moment, la DMMC par rapport au début de l'étude est de -2,99 avec le traitement et de 3,29 avec le placebo, et la différence entre les groupes (ixékizumab moins placebo) est de -6,29 (IC à 95 % de -10,0 à -2,5;  $P = 0,001$ ).

Les deux études comprennent une phase de prolongation allant de la 16<sup>e</sup> à la 52<sup>e</sup> semaine. Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité à la 52<sup>e</sup> semaine (réponse ASAS 40, score global de l'état physique du SF-36, score BASDAI et indice MRI spine SPARCC) chez les patients traités par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines concordent avec ceux observés à la

16<sup>e</sup> semaine dans les deux études. Les résultats de cette phase de prolongation sont toutefois limités par le manque de comparateur.

## Effets néfastes

Dans l'essai COAST-V, la proportion de patients signalant des effets indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) à la 16<sup>e</sup> semaine est comparable dans le groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et dans le groupe placebo (42,0 % contre 39,5 %); cependant, dans l'essai COAST-W, cette proportion est relativement plus élevée dans le groupe traitement que dans le groupe placebo (64,0 % contre 49,0 %). Les EIAT les plus fréquents (> 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) sont la rhinopharyngite (7,4 % c. 7,0 % dans l'étude COAST-V et 4,4 % c. 1,9 % dans l'étude COAST-W) et l'infection des voies respiratoires supérieures (8,6 % c. 4,7 % et 7,9 % c. 2,9 %).

Le pourcentage de patients ayant subi un événement indésirable (EI) grave avant la 16<sup>e</sup> semaine est de 1,2 % dans le groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines contre 0 % dans le groupe placebo dans l'étude COAST-V et de 3,5 % contre 4,8 % dans l'étude COAST-W.

Aucun patient ne s'est retiré de l'étude COAST-V en raison d'EI. Dans l'étude COAST-W, les patients du groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines (8,8 %) ont été plus nombreux à se retirer de l'étude que les patients du groupe placebo (1,9 %).

Dans les deux études, aucun décès n'a été déploré.

Dans l'étude COAST-V, les effets néfastes notables les plus fréquents (> 3 % dans l'un ou l'autre des groupes) sont les infections, les réactions allergiques ou l'hypersensibilité et les réactions au point d'injection. Des infections se produisent chez 16 patients (19,8 %) du groupe traité par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et 13 patients (15,1 %) du groupe placebo. On rapporte des réactions allergiques ou de l'hypersensibilité chez trois patients (3,7 %) du groupe de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et un patient (1,2 %) du groupe placebo, et des réactions au point d'injection surviennent chez trois patients (3,7 %) du groupe de l'ixékizumab et quatre patients (4,7 %) du groupe placebo. Il n'y a aucun cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, de tumeur maligne, de mycose cutanée ou d'anaphylaxie potentielle dans cette étude.

Dans l'étude COAST-W, les effets néfastes notables les plus fréquents (> 3 % dans l'un ou l'autre des groupes) sont les infections, les réactions au point d'injection et les incidents hépatiques. Des infections se produisent chez 34 patients (29,8 %) du groupe traité par l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et 10 patients (9,6 %) du groupe placebo, et on signale des réactions au point d'injection chez neuf patients (7,9 %) du groupe de l'ixékizumab et six patients (5,8 %) du groupe placebo. En outre, on rapporte des incidents hépatiques chez cinq patients (4,4 %) du groupe de l'ixékizumab et deux patients (1,9 %) du groupe placebo, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez trois patients (2,6 %) et un patient (1,0 %), et une mycose cutanée chez trois patients (2,6 %) du groupe de l'ixékizumab, et aucun du groupe placebo. Enfin, on signale une tumeur maligne chez un patient (0,9 %) du groupe de l'ixékizumab.

Dans la phase de prolongation des deux études, le profil d'innocuité de l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines durant les 52 semaines est cohérent avec celui observé à la 16<sup>e</sup> semaine, et aucune nouvelle préoccupation n'est soulevée.

## Comparaisons de traitements indirectes

Une comparaison de traitements indirecte présentée par le promoteur se penche sur l'efficacité et l'innocuité de l'ixékizumab par rapport à celles du sécukinumab, de l'adalimumab, de l'éta nercept et du golimumab chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante évolutive. D'après les résultats chez les patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, il n'y a pas de différence entre l'ixékizumab et les autres médicaments biologiques pour ce qui est des résultats d'efficacité suivants : réponses ASAS 20 et ASAS 40, indice BASDAI 50, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) 2.0 et changement par rapport au début de l'étude quant à l'ASDAS avec protéine C réactive ou aux indices BASDAI et BASFI. Cependant, le golimumab est supérieur à l'ixékizumab pour ce qui est du score global de l'état mental du SF-36. Les analyses menées chez des patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF ne révèlent aucune différence entre l'ixékizumab et le sécukinumab pour ce qui est des résultats d'efficacité évalués (ASAS 20, ASAS 40 et BASDAI). La CTI laisse croire qu'il n'y a pas de différence entre l'ixékizumab à 80 mg toutes les quatre semaines et l'adalimumab, le golimumab, l'éta nercept ou le sécukinumab quant au profil d'innocuité chez les

patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques. Toutefois, chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF, l'ixékizumab serait associé à une plus grande incidence d'EI et d'interruption de traitement attribuables aux EI que le placebo.

Le manque d'information concernant les différents essais retenus empêche l'évaluation de l'hétérogénéité clinique. En outre, les données comprises dans le réseau sont clairsemées. Ainsi, on ne peut être certain que l'ixékizumab est comparable aux médicaments comparateurs pour ce qui est de son efficacité et de son innocuité, surtout à long terme. On ignore d'ailleurs l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ixékizumab et du certolizumab pégol et de l'infliximab.

## Cout et rapport cout/efficacité

L'ixékizumab est offert dans des seringues ou des stylos préremplis d'un millilitre contenant 80 milligrammes de médicament. La dose recommandée chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante est de 80 mg toutes les quatre semaines. Des données limitées laissent croire qu'une dose d'attaque de 160 mg pourrait être bénéfique chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF. Au prix indiqué par le promoteur, 1 582,24 \$ la dose de 80 mg d'ixékizumab, le cout annuel du traitement de la spondylarthrite ankylosante pour un patient serait de 20 569 \$. Pour un patient recevant une dose d'attaque de 160 mg, le cout pour la première année serait de 22 151 \$.

L'analyse cout/utilité présentée par le promoteur porte sur les patients atteints de spondylarthrite ankylosante évolutive qui ont une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements classiques et étudie séparément ceux n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques et ceux ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF. Chez les patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, l'ixékizumab est comparé au traitement classique (corticostéroïdes, AINS, ARMMc comme la sulfasalazine, le méthotrexate et le léflunomide) et à certains ARMMb (l'adalimumab, l'éta nercept, le biosimilaire de l'éta nercept – Brenzys – et le sécukinumab). Chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF, l'ixékizumab est comparé au traitement classique seulement. Les patients ayant déjà reçu des médicaments biologiques commencent par une courte période d'essai durant de 12 à 16 semaines, selon le comparateur, le but étant d'évaluer la réponse BASDAI 50. Les patients connaissant une réponse thérapeutique passent à l'état de traitement d'entretien à long terme; les autres passent à l'état de traitement classique. Les patients qui cessent le traitement durant la période d'entretien à long terme passent eux aussi à l'état de traitement classique. Les patients peuvent également passer à l'état de décès (de n'importe quel autre état). La probabilité de réponse BASDAI 50 selon le traitement est tirée de la CTI présentée par le promoteur pour la population n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques et de l'étude COAST-W pour la population ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF. Les patients recevant le traitement classique poursuivent leur traitement, quelle que soit leur réponse jusqu'à la fin de l'horizon temporel ou jusqu'au décès. Les indices BASDAI et BASFI sont transposés en valeurs d'utilité de santé selon le questionnaire EuroQoL à cinq dimensions à trois niveaux (EQ-5D-3L). Lorsqu'un patient répond au traitement, on lui attribue une réduction des indices BASDAI et BASFI selon la CTI du promoteur (s'il n'a jamais reçu de médicaments biologiques) ou l'étude COAST-W (s'il a déjà reçu un inhibiteur du TNF), et il poursuit le traitement, passant à une phase d'entretien. À la fin de la période d'évaluation de la réponse, on estime que les patients connaissent une progression de la maladie d'une façon différente selon qu'ils ont poursuivi le traitement par un médicament biologique (0,034 unité BASFI par année) ou le traitement classique (0,082 unité BASFI par année). À l'arrêt du traitement, on s'attend à ce que l'indice BASDAI des sujets répondants revienne à sa valeur initiale et à ce que l'indice BASFI fasse de même. La mortalité est modélisée selon la table de survie de la population générale canadienne et le risque de mortalité supplémentaire associé à la spondylarthrite ankylosante.

L'ACMTS a relevé des limites importantes dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le promoteur ne tient pas compte de tous les comparateurs. Le certolizumab pégol, le golimumab et l'infliximab sont exclus de l'étude chez la population n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, et tous les ARMMb, notamment le sécukinumab, sont exclus de l'étude chez la population ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF.
- Les patients qui cessent un traitement par un médicament biologique sont tous – et à tort – réputés passer au traitement classique à vie, ce qui ne reflète pas la pratique clinique au Canada selon l'expert clinique consulté par l'ACMTS.
- L'efficacité clinique comparative de l'ixékizumab est incertaine. La CTI du promoteur repose sur une analyse documentaire datée et contient peu de renseignements sur la méthodologie et la qualité des études retenues. L'ACMTS n'est pas en mesure d'évaluer l'hétérogénéité des études retenues. De plus, les résultats relatifs à la réponse BASDAI 50 issus de l'étude COAST-W utilisés dans l'analyse chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF ne font pas l'objet d'un ajustement pour les comparaisons multiples. La durabilité de l'efficacité clinique comparative estimée après la période de 12 à 16 semaines de la CTI

est en outre incertaine. La CTI ne reflète pas la pratique clinique attendue; ses résultats reposent sur des patients recevant les doses d'attaque de 80 mg et de 160 mg, alors que la dose d'attaque chez la population non traitée par un médicament biologique est de 80 mg.

- La modélisation de la mortalité attribuable à la maladie et de la progression de la maladie repose sur des données internationales sur une période précédant partiellement l'arrivée sur le marché de plusieurs médicaments biologiques. De plus, bien que les hausses de l'indice BASFI attribuables à la progression selon les radiographies reposent sur l'indice Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score modifié (mSASSS), le modèle permet des augmentations dépassant la gamme de valeurs possibles.
- L'algorithme utilisé pour mettre en correspondance les indices BASDAI et BASFI avec les valeurs d'utilité de santé a une faible validité. Dans l'analyse menée chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF, l'algorithme estime, à tort, une corrélation positive entre l'indice BASDAI et les valeurs d'utilité de santé, alors qu'on s'attendrait sur le plan clinique à une corrélation négative. De plus, l'algorithme permet les estimations d'utilité supérieures à 0,885, la valeur d'utilité de santé moyenne au EQ-5D-3L la plus élevée dans la population canadienne, et à 1, la valeur théorique maximale.

L'analyse de l'ACMTS chez les deux populations repose en partie sur l'algorithme d'utilité du questionnaire EuroQol à cinq dimensions à cinq niveaux (EQ-5D-5L) de l'analyse menée chez les patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques pour rendre compte de la corrélation négative entre le BASDAI et les valeurs d'utilité de santé. Par ailleurs, l'analyse de l'ACMTS chez les patients n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques comprend des résultats d'efficacité comparative sur l'ixékizumab à la dose d'attaque de 80 mg (issues du sous-groupe de la CTI du promoteur) et l'Erelzi, un biosimilaire de l'étanercept. Le rapport cout/efficacité différentiel de l'ixékizumab d'après l'analyse de référence de l'ACMTS est de 973 100 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée par rapport à l'adalimumab chez la population n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques et de 70 448 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée par rapport au traitement classique chez la population ayant déjà reçu un inhibiteur du TNF.

Cependant, l'ACMTS n'est pas en mesure de pallier bon nombre des limites de l'analyse pharmacoéconomique du promoteur, notamment l'incertitude entourant l'efficacité clinique de l'ixékizumab par rapport aux comparateurs pertinents, certains ayant été exclus des analyses, et l'incertitude quant à la possibilité de généraliser l'évolution naturelle modélisée, l'algorithme sur l'utilité de santé et les couts de prise en charge.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 19 février 2020

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun