

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

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

### **BARICITINIB (OLUMIANT — ELI LILLY CANADA)**

Indication : combiné avec le méthotrexate, ou seul s'il y a intolérance au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à grave en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du baricitinib combiné avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée à grave en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie, sous réserve des conditions ci-dessous :

### **Conditions de remboursement**

#### **Critères d'instauration**

1. Adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave traitée par un ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie à une dose stable, qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs antirhumatismaux modificateurs de la maladie.
2. En combinaison avec le méthotrexate (seul ou avec d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie classiques).
3. Ne pas l'utiliser en association avec d'autres antirhumatismaux biologiques modificateurs de la maladie, dont les inhibiteurs de Janus kinases.

#### **Critère d'arrêt**

1. Arrêt du traitement en l'absence de réponse en 12 semaines. La réponse thérapeutique correspond au critère d'amélioration minimale de 20 % de l'American College of Rheumatology (ACR) en 12 semaines.

### **Conditions de prescription**

1. Le médicament est prescrit par un rhumatologue.
2. La dose quotidienne totale ne dépasse pas 2 mg.

### **Condition relative au prix**

1. Pour le régime d'assurance médicaments, le traitement par le baricitinib devrait être plus économique que le traitement par l'antirhumatisme biologique modificateur de la maladie le moins cher remboursé dans cette indication.

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

Version : 1.0

Date de publication : Aout 2019

Longueur du rapport : 8 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.

**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.

## BARICITINIB (OLUMIANT — ELI LILLY CANADA)

Indication : en combinaison avec le méthotrexate (MTX) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée à grave en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM), ou en monothérapie s'il y a une intolérance au MTX.

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du baricitinib combiné avec le MTX dans le traitement de la PR modérée à grave en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs ARMM, sous réserve de ces conditions ci-dessous :

### Conditions de remboursement

#### Critères d'instauration

1. Adulte atteint de PR évolutive modérée à grave traitée par des ARMM à une dose stable, qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou plusieurs ARMM.
2. En combinaison avec le MTX (seul ou avec d'autres ARMM classiques [ARMMc]).
3. Ne pas l'utiliser en association avec d'autres ARMM biologiques (ARMMb), y compris des inhibiteurs de Janus kinases.

#### Critère d'arrêt

1. Arrêt du traitement en l'absence de réponse en 12 semaines. La réponse thérapeutique correspond au critère d'amélioration minimale de 20 % de l'American College of Rheumatology (ACR20) en 12 semaines.

#### Conditions de prescription

1. Le médicament est prescrit par un rhumatologue.
2. La dose quotidienne totale ne dépasse pas 2 mg.

#### Condition relative au prix

1. Pour le régime d'assurance médicaments, le traitement par le baricitinib devrait être plus économique que le traitement par l'ARMMb le moins cher remboursé dans cette indication.

### Motifs de la recommandation

1. Dans deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu (BEACON et BUILD), le pourcentage de patients manifestant une réponse ACR20 en 12 semaines est statistiquement plus grand dans le groupe du baricitinib que dans le groupe du placebo : BEACON : 48,9 % contre 27,3 %; rapport de cotes de 2,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,7 à 4,2);  $P = 0,001$ ; BUILD : 65,9 % contre 39,5 %; rapport de cotes de 3,0 (IC à 95 % de 2,0 à 4,4);  $P = 0,001$ . Des analyses par sous-groupes effectuées dans l'étude BEACON indiquent un bénéfice statistiquement significatif par rapport au placebo chez les patients qui n'ont pas répondu à des ARMMb (ACR20 en 12 semaines : 49,1 % contre 27,1 %) et chez les patients ayant connu des événements indésirables (EI) pendant le traitement par d'autres ARMMb (ACR20 en 12 semaines : 45,5 % contre 25,0 %).
2. Les résultats de l'analyse cout/efficacité du fabricant et les résultats de l'analyse de référence du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS révèlent que le baricitinib au prix indiqué par le fabricant n'est pas rentable comparativement à d'autres médicaments utilisés dans cette indication, et ce, dans les deux cohortes de patients atteints de PR modérée à grave. En l'absence d'essais cliniques comparant directement le baricitinib à des médicaments remboursés dans cette indication et démontrant un bénéfice clinique additionnel grâce au baricitinib, rien ne justifie que ce dernier soit plus coûteux que l'option de rechange la moins chère.
3. Le baricitinib ne viendra pas combler un besoin que ne combler pas déjà un autre inhibiteur de Janus kinases (JAK) ou les ARMMb remboursés à l'heure actuelle dans le traitement de la PR.

## Points de discussion

1. L'on compte actuellement dix ARMMb, y compris le baricitinib, d'usage autorisé dans le traitement de la PR modérée à grave au Canada. Le baricitinib est le deuxième inhibiteur JAK commercialisé au pays, le tofacitinib étant le premier. Aucune donnée probante issue d'une comparaison directe ne vient soutenir que le baricitinib est plus avantageux sur le plan clinique que le tofacitinib ou d'autres ARMMb présents sur le marché. Les métaanalyses en réseau (MR) évaluées par le PCEM ne constatent pas de différence entre le baricitinib, le tofacitinib et d'autres ARMMb quant aux réponses ACR.
2. Les résultats de la MR présentée par le fabricant [REDACTED]. Deux autres MR publiées ont été examinées et leurs résultats abondent dans le même sens en général que les résultats de l'analyse soumise par le fabricant.
3. La MR soumise par le fabricant comporte des limites : l'hétérogénéité des études en ce qui a trait à leur devis et à la population étudiée et l'absence d'analyse des effets néfastes. Par conséquent, la prudence est de mise dans l'interprétation des constatations sur l'efficacité comparative du baricitinib par rapport à d'autres ARMM.
4. Dans l'essai clinique BEACON comme dans l'essai clinique BUILD, aucune analyse par sous-groupe n'est effectuée à propos des patients intolérants au MTX. Le CCEM estime qu'il s'agit là d'une grave lacune des données probantes étant donné que le baricitinib est d'usage autorisé en monothérapie.
5. Le risque d'effets néfastes semble être du même ordre pour le baricitinib et le placebo, sauf en ce qui concerne la neutropénie, observée chez 6 % des patients traités par le baricitinib et 2 % des patients prenant un placebo dans l'étude BEACON, et chez 8 % des patients traités par le baricitinib et 4 % des patients prenant un placebo dans l'étude BUILD.

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du baricitinib combiné avec le MTX dans le traitement de la PR modérée à grave en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs ARMM. Le médicament peut être utilisé en monothérapie également, s'il y a intolérance au MTX. C'est un inhibiteur JAK offert en comprimés à administrer par la voie orale; la posologie recommandée par Santé Canada est de 2 mg une fois par jour.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR à double insu portant sur le baricitinib et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la PR, et des commentaires de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

## Résumé des observations de patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients, la Société de l'arthrite, Canadian Arthritis Patient Alliance et Arthritis Consumer Experts, ont transmis des commentaires. L'information sur le point de vue de patients provient d'une demande d'information diffusée sur les réseaux sociaux, d'entrevues et d'un sondage. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Plusieurs patients déplorent le peu d'effet sur la douleur et la fatigue, les symptômes les plus dévastateurs pour la qualité de vie, de la plupart des médicaments de la vaste gamme offerte à l'heure actuelle. Une amélioration sur ces plans augmenterait la capacité à occuper un emploi et à accomplir les activités de la vie quotidienne et à remplir les obligations familiales.
- Les patients doivent passer par de multiples médicaments avant d'en trouver un qui est efficace pour eux et quand ils en ont trouvé un, ils doivent s'attendre à ce qu'il perde son efficacité tôt ou tard. Outre l'inefficacité, les désavantages des traitements offerts sont les effets secondaires et le coût. Parmi les effets secondaires, les symptômes gastro-intestinaux, le risque accru d'infection et les réactions au point d'injection sont particulièrement préoccupants. Le coût est également une préoccupation, le patient devant couvrir les coûts directs du traitement ainsi que de nombreux coûts indirects liés notamment à la perte de revenu

pour cause d'absentéisme et de déplacement pour se rendre aux consultations, que ce soit le suivi auprès du spécialiste, les perfusions de médicament ou les examens et analyses en laboratoire.

- L'observation reprise le plus souvent veut que le baricitinib représente une autre option dans le traitement de la PR, utile quand les autres auront été épuisées. Les patients voient dans le baricitinib la possibilité d'une efficacité accrue, particulièrement pour ce qui est de la douleur, de l'inflammation et de la fatigue. La commodité de l'administration est également un avantage du baricitinib par rapport aux médicaments qui s'administrent par perfusion ou injection, modes d'administration douloureux et chronophages. Quatre patients ont été traités par le baricitinib; pour eux, il s'agit d'une expérience positive, et le médicament est une « véritable amélioration » par rapport aux traitements offerts jusque-là.

## Essais cliniques

La revue systématique couvre deux essais cliniques à double insu, à répartition aléatoire et comparatifs avec placebo examinant le médicament dans le traitement de la PR. L'étude BEACON (N = 527, trois groupes) et l'étude BUILD (N = 684, trois groupes) ont recruté des patients chez qui la PR est apparue à l'âge adulte et qui ont manifesté une réponse insuffisante ou une intolérance à des ARMMc (BUILD) ou qui sont en traitement de fond à dose stable par des ARMMc, mais qui ont manifesté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ou des ARMMb (inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale ou anti-TNF) (BEACON). Les deux études se sont déroulées en 2013 et en 2014 en Europe, en Asie et dans les Amériques (y compris dans des centres au Canada); leur devis est identique : durée de 24 semaines, à groupes parallèles, période de traitement à double insu au cours de laquelle le baricitinib aux doses de 2 mg et de 4 mg est comparé au placebo. La revue systématique se concentre sur le baricitinib à la dose de 2 mg, dose recommandée par Santé Canada.

Les principales limites tiennent à l'absence de comparaison avec un traitement de référence et au suivi relativement court (24 semaines) pour un médicament au mécanisme d'action assez inédit, mais dont on connaît mal l'efficacité et l'innocuité à long terme, notamment le risque de thrombose et de zona, effets secondaires rapportés avec le médicament à la dose de 4 mg. Le taux d'abandons est plus haut dans le groupe du placebo que dans le groupe du baricitinib (18 % contre 10 %) dans l'étude BEACON. Dans l'étude BUILD, ce taux est respectivement de 13 % et de 9 %. Une bonne proportion de patients a opté pour le traitement de secours, le baricitinib à la dose de 4 mg, au terme de 16 semaines, particulièrement dans le groupe du placebo de l'étude BEACON (22 % dans le groupe du baricitinib contre 32 % dans le groupe du placebo) et de l'étude BUILD (9 % dans le groupe du baricitinib contre 24 % dans le groupe du placebo). Aucune analyse par sous-groupe n'est effectuée à propos des patients intolérants au MTX, une lacune étant donné que le baricitinib est d'usage autorisé en monothérapie dans ce cas.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est penché sur la réponse ACR (ACR20), l'indice d'invalidité Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), l'échelle d'activité de la maladie et de dosage de la protéine C réactive (DAS28-hsCRP) et l'indice d'activité de la maladie simplifié (SDAI). Le principal critère d'évaluation dans les deux essais cliniques est le pourcentage de patients manifestant une réponse ACR20 en 12 semaines.

- Le principal critère d'évaluation des deux études est la proportion de patients manifestant une réponse ACR20 en 12 semaines; les principaux critères d'évaluation secondaires, tous évalués au terme de 12 semaines, sont l'indice d'invalidité HAQ-DI, l'échelle d'activité de la maladie DAS28-hsCRP et l'indice simplifié SDAI.
- Le critère ACR est une mesure mixte composée de l'amélioration pour ce qui est du compte d'articulations enflées et endolories et de trois autres aspects sur cinq : évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, évaluation de la douleur par le patient, questionnaire d'évaluation de la santé et taux de protéine C réactive ou vitesse de sédimentation érythrocytaire. Les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 correspondent à une amélioration minimale respective de 20 %, 50 % et 70 %.
- La variation du score HAQ-DI en 12 semaines constitue un critère d'évaluation secondaire dans les deux études. Le questionnaire HAQ complet porte sur cinq dimensions génériques de la santé centrées sur le patient : éviter l'incapacité, être libre de douleur ou de gêne, éviter les effets indésirables du traitement, tenir les coûts du traitement le plus bas possible et retarder le décès, tandis que le module HAQ-DI est le volet sur l'incapacité du questionnaire HAQ. Le module comprend 20 questions dans huit catégories pour évaluer l'état physique fonctionnel du patient : se vêtir, se lever, manger, marcher, soins d'hygiène, portée, préhension et activités courantes. Dans chaque catégorie, le patient rend compte de la difficulté qu'il éprouve à accomplir des activités précises; sa réponse est notée sur une échelle allant de 0 (aucune difficulté) à 3 (incapable de

l'accomplir). La différence minimale d'importance clinique la plus souvent citée est 0,22; toutefois, des valeurs inférieures ont été rapportées.

- L'indice d'activité de la maladie DAS28 porte sur 28 articulations des mains, des poignets, des coudes, des épaules et des genoux. Il fait abstraction des articulations des pieds et des chevilles. Dans les dernières années, le taux de protéine C réactive a remplacé la vitesse de sédimentation érythrocytaire pour calculer l'indice DAS28. Le score égal ou supérieur à 5,1 illustre une grande activité de la maladie, alors que le score inférieur à 3,2 est évocateur d'une faible activité et que le score inférieur à 2,6 indique la rémission.
- L'indice simplifié SDAI qui mesure l'activité de la maladie couvre des aspects de l'examen physique, la réponse en phase aiguë, l'autoévaluation du patient et l'évaluation de l'examineur; le pourcentage de patients en rémission (score de 3,3 ou moins) selon l'indice SDAI est évalué. L'indice SDAI est obtenu en faisant la somme des scores du nombre d'articulations endolories (0 à 28), du nombre d'articulations enflées (0 à 28), du taux de protéine C réactive en mg/dl (0,1 à 10,0), du score à l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient selon une échelle visuelle analogique (0 à 10,0 cm) et du score à l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin selon une échelle visuelle analogique (0 à 10,0 cm).

## Efficacité

Les participants qui manifestent une réponse ACR20 sont plus nombreux dans le groupe du baricitinib que dans le groupe du placebo dans l'étude BEACON (48,9 % contre 27,3 %) et dans l'étude BUILD (65,9 % contre 39,5 %), et la différence entre les groupes de traitement est statistiquement significative dans l'étude BEACON (rapport de cotes de 2,7 [IC à 95 % de 1,7 à 4,2];  $P = 0,001$ ) comme dans l'étude BUILD (rapport de cotes de 3,0 [IC à 95 % de 2,0 à 4,4];  $P = 0,001$ ). Bien que les autres critères ACR soient évalués à titre exploratoire et ne fassent pas l'objet d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité, la proportion de patients manifestant une réponse ACR50 en 12 semaines est plus grande dans le groupe du baricitinib que dans le groupe du placebo de l'étude BEACON (20,1 % contre 8,0 %) et de l'étude BUILD (33,6 % contre 12,7 %), de même qu'en 24 semaines dans les deux études : BEACON (23,0 % contre 13,1 %); BUILD (41,5 % contre 21,5 %). Aussi, la proportion de patients manifestant une réponse ACR70 en 12 semaines est plus grande dans le groupe du baricitinib que dans le groupe du placebo de l'étude BEACON (12,6 % contre 2,3 %) et dans l'étude BUILD (17,9 % contre 3,1 %), de même qu'en 24 semaines dans les deux études : BEACON (13,2 % contre 3,4 %); BUILD (25,3 % contre 7,9 %). Dans l'étude BEACON, des analyses par sous-groupes qui revêtent de l'intérêt ici sont effectuées pour ce qui est du principal critère d'évaluation (réponse ACR20 en 12 semaines) en fonction du principal motif de l'échec du ou des ARMMb (inefficacité, EI, autre) et du nombre d'ARMMb antérieurs. Les résultats dans le sous-groupe de l'inefficacité sont 49,1 % dans le groupe du baricitinib et 27,1 % dans le groupe du placebo.

Dans les deux études, le baricitinib amène une baisse (amélioration) des scores HAQ-DI en 12 semaines comparativement au placebo, et la différence entre les groupes est statistiquement significative dans l'étude BEACON (différence entre les moyennes des moindres carrés de  $-0,20$  [IC à 95 % de  $-0,32$  à  $-0,08$ ],  $P = 0,001$ ) comme dans l'étude BUILD (différence entre les moyennes des moindres carrés de  $-0,21$  [IC à 95 % de  $-0,30$  à  $-0,11$ ],  $P = 0,001$ ).

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est évaluée à titre exploratoire en fonction d'instruments génériques : Short Form 36 (SF-36) et EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes du baricitinib et du placebo pour ce qui est du volet sommaire de l'état mental du SF-36 en 12 ou 24 semaines. Le score au volet sommaire de l'état physique augmente (amélioration) dans les deux groupes des études BEACON et BUILD. La différence entre les moyennes des moindres carrés du baricitinib et du placebo au terme de 24 semaines est de 4,3 (IC à 95 % de 2,6 à 6,1) dans l'étude BEACON et de 3,7 (IC à 95 % de 2,0 à 5,4) dans l'étude BUILD. Pour ce qui est du score de santé perçue de l'indice de l'état de santé EQ-5D, il augmente (amélioration) dans les groupes du baricitinib et du placebo; la différence entre les moyennes des moindres carrés du baricitinib et du placebo est de 0,049 (IC à 95 % de 0,018 à 0,081) dans l'étude BEACON et de 0,013 (IC à 95 % de 0,023 à 0,075) dans l'étude BUILD. Les résultats sont du même ordre lorsque l'algorithme du Royaume-Uni est utilisé.

Dans les deux études, le baricitinib est à l'origine d'une baisse (amélioration) des scores DAS28-hsCRP comparativement au placebo et la différence entre les groupes est statistiquement significative dans l'essai clinique BEACON (différence entre les moyennes des moindres carrés de  $-0,66$  [IC à 95 % de  $-0,96$  à  $-0,35$ ]  $P = 0,001$ ) et dans l'étude BUILD (différence entre les moyennes des moindres carrés de  $-0,75$  [IC à 95 % de  $-0,97$  à  $-0,53$ ]  $P = 0,001$ ).

Dans l'étude BUILD, la proportion de patients manifestant une amélioration d'importance clinique sous l'angle de l'indice SDAI est plus grande dans le groupe du baricitinib (9,2 %) que dans le groupe du placebo (0,9 %) et la différence est statistiquement

significative (rapport de cotes non indiqué,  $P = 0,001$ ). Dans l'étude BEACON, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes.

### Effets néfastes (innocuité)

Dans les deux essais cliniques, les EI graves sont du même ordre dans les deux groupes. Dans l'étude BEACON, 71 % des patients traités par le baricitinib et 64 % des patients recevant un placebo ont subi des EI, tandis que dans l'étude BUILD, ces pourcentages sont respectivement de 67 % et de 71 %. L'infection des voies respiratoires supérieures est l'EI le plus fréquent. Effets néfastes notables, des infections surviennent chez 44 % des patients traités par le baricitinib et 31 % des patients prenant un placebo dans l'étude BEACON, et chez 31 % des patients traités par le baricitinib et 35 % des patients recevant un placebo dans l'étude BUILD. Pour ce qui est des infections graves, elles sont le lot de 3 % des patients de chaque groupe dans l'étude BEACON et de 3 % des patients traités par le baricitinib et de 2 % des patients recevant un placebo dans l'étude BUILD. Les autres effets néfastes notables sont les tumeurs malignes, les accidents thrombotiques, la dyslipidémie et l'élévation des enzymes hépatiques; ces événements sont rares et il n'y a pas de différence nette entre les groupes sur ce plan dans ni l'une ni l'autre des études. Le risque d'élévation de la numération plaquettaire est numériquement plus élevé avec le baricitinib qu'avec le placebo dans l'étude BUILD (19 % contre 5 %), alors que la différence entre les groupes dans l'étude BEACON est beaucoup plus petite (18 % contre 14 %). La neutropénie est observée chez 6 % des patients traités par le baricitinib et 2 % des patients recevant un placebo dans l'étude BEACON et chez 8 % des patients traités par le baricitinib et 4 % des patients prenant un placebo dans l'étude BUILD.

### Comparaisons de traitements indirectes

Le PCEM a examiné de nombreuses MR portant sur le baricitinib. Le fabricant a soumis une MR qui constate [REDACTED]. Les résultats des deux autres MR publiées examinées abondent dans le même sens que les résultats de l'analyse soumise par le fabricant.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le baricitinib est offert en comprimés à 2 mg; la posologie recommandée est de 2 mg par jour. Au prix indiqué de 47,92 \$ le comprimé à 2 mg, le cout annuel du traitement par le baricitinib revient à 17 490 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité du baricitinib dans le traitement de la PR reposant sur un modèle de simulation d'événements discrets où le délai du premier événement (décès ou échec thérapeutique et passage à un nouveau traitement) est calculé pour chaque patient. La réponse clinique à chaque traitement successif correspond à la proportion de patients manifestant les diverses réponses ACR (ACR20, ACR50 et ACR70), et le modèle prend également en compte le score HAQ et l'abandon de traitement. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de 45 ans et adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada. Les populations de patients étudiées sont celles dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada et la demande de remboursement : patients qui ont insuffisamment répondu à des ARMMc et patients qui ont insuffisamment répondu à des ARMMb. Le fabricant compare le baricitinib comme traitement de première intention dans le cadre d'une séquence de traitements avec des comparateurs différents qui ont la même séquence de suivi que le baricitinib. Les traitements de première intention comparés sont le baricitinib, le golimumab, l'abatacept par la voie intraveineuse, le tofacitinib, le sarilumab, le tocilizumab et la séquence de suivi seulement. Les données cliniques sont reprises d'une MR portant sur la population qui a insuffisamment répondu à des ARMMc et d'une MR portant sur la population qui a insuffisamment répondu à des ARMMb, transmises par le fabricant. Selon les analyses de référence probabilistes du fabricant, la séquence du baricitinib fait l'objet d'une dominance généralisée (rapport cout/utilité différentiel [RCUD] plus élevé que celui du traitement de référence [séquence de suivi seulement] et du traitement le plus efficace suivant [tofacitinib pour la population qui a insuffisamment répondu à des ARMMc; tocilizumab pour la population qui a insuffisamment répondu à des ARMMb]) dans les deux cohortes de patients.

Voici les principales limites cernées par l'ACMTS :

- Le modèle est inutilement complexe et manque de transparence.
- Les cohortes de patients modélisées dans l'analyse du fabricant sont très hétérogènes quant à l'âge et au score HAQ.
- Le fabricant fait abstraction de biosimilaires (p. ex., infliximab, étanercept) en tant que comparateurs distincts au profit de comparateurs mixtes formés de 95 % du médicament de marque et de 5 % du médicament biosimilaire.

Les résultats des propres analyses de l'ACMTS indiquent que la cohorte de patients dans le modèle du fabricant, composée de personnes d'une grande diversité d'âge et de gravité de la maladie, ne permet pas d'établir avec précision le rapport coût/efficacité du baricitinib dans le traitement de la PR comparativement à d'autres ARMMb. Toutefois, à une plus grande échelle, les résultats des analyses de l'ACMTS correspondent en général à ceux de l'analyse du fabricant. Ainsi, dans les deux populations atteintes de PR modérée à grave (patients qui répondent insuffisamment à des ARMMc et patients qui répondent insuffisamment à des ARMMb), le baricitinib est dominé (il coûte plus cher et produit moins d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] que les comparateurs) au sens strict et au sens généralisé.

Pour les patients qui ont répondu insuffisamment à des ARMMc, le prix du baricitinib devrait baisser de plus de 40 % pour que son RCUD soit inférieur à 50 000 \$ l'AVAQ comparativement à la stratégie thérapeutique la plus efficace (infliximab biosimilaire). Pour les patients qui ont répondu insuffisamment à des ARMMb, le prix devrait diminuer de 15 % pour obtenir un RCUD de 34 890 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la stratégie thérapeutique la plus efficace (séquence de suivi seulement).

## Membres du CCEM

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

## Réunion du 19 juin 2019

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun