



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Upadacitinib (Rinvoq)

Indication : Dans le traitement de la colite ulcéreuse évolutive d'intensité modérée ou grave chez l'adulte ayant connu au moins un échec thérapeutique, soit une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance, lors d'un traitement classique ou biologique antérieur.

Promoteur : AbbVie

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Rinvoq?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Rinvoq dans le traitement de la colite ulcéreuse (CU) évolutive modérée ou grave chez l'adulte ayant connu un échec thérapeutique antérieur (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à au moins un traitement classique ou médicament biologique), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

La population admissible et les modalités de remboursement de Rinvoq doivent être semblables à celles des autres médicaments actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Rinvoq doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la CU, la posologie ne doit pas dépasser celle recommandée dans la monographie, et le médicament ne doit pas être utilisé en combinaison avec des médicaments biologiques contre la CU. Il ne doit pas coûter plus cher que les autres médicaments biologiques ou médicaments synthétiques ciblés remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues de trois essais cliniques montrent que les patients recevant Rinvoq sont plus susceptibles que ceux recevant un placebo d'être en rémission après 8 semaines et après 60 semaines de traitement. Ils sont également plus susceptibles de présenter une guérison de la muqueuse du gros intestin.
- Rinvoq pourrait répondre à certains besoins importants aux yeux des patients, comme il offre une option de traitement supplémentaire qui entraîne une rémission durable.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Rinvoq ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime que les données probantes ne justifient pas un coût plus élevé pour Rinvoq comparativement au médicament biologique ou au médicament synthétique ciblé (p. ex. tofacitinib) le moins cher chez les patients atteints de CU.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Rinvoq devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 2 636 982 \$ sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la colite ulcéreuse?

La CU est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui entraîne de l'irritation, de l'inflammation et des ulcères dans la muqueuse du gros intestin. Ses signes et symptômes comprennent le sang dans les selles, la diarrhée fréquente, les douleurs abdominales, la perte d'appétit et de fausses envies d'aller à la selle. La CU est une maladie incurable, et les patients ont habituellement des symptômes de façon intermittente tout au long de leur vie. En 2018, on estimait le nombre de personnes atteintes au Canada à 120 000.

Besoins non comblés en contexte de colite ulcéreuse

Les patients peuvent ne pas répondre aux traitements offerts actuellement ou cesser d'y répondre. Il faut de nouvelles options de traitement qui pourront aider ces patients à obtenir une rémission durable.

Combien coûte Rinvoq?

Le traitement par Rinvoq coûterait environ de 20 861 \$ à 28 493 \$ par patient la première année, puis de 17 965 \$ à 27 010 \$ par patient les années subséquentes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'upadacitinib dans le traitement de la colite ulcéreuse (CU) évolutive modérée ou grave chez l'adulte ayant connu un échec thérapeutique antérieur (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à au moins un traitement classique ou médicament biologique), sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues de trois essais cliniques randomisés de phase III, menés en double insu contre placebo indiquent que le traitement par l'upadacitinib entraînerait un bénéfice clinique ajouté chez les adultes atteints de CU évolutive modérée ou grave. Les personnes participant aux études U-ACCOMPLISH (N = 522) et U-ACHIEVE Induction (N = 474) ont été réparties aléatoirement dans deux groupes, un recevant l'upadacitinib à 45 mg une fois par jour et l'autre un placebo pendant 8 semaines de traitement d'induction. Les personnes participant à l'étude U-ACHIEVE Maintenance (N = 1 046) ont été réparties aléatoirement dans trois groupes, un recevant l'upadacitinib à 15 mg une fois par jour, un l'upadacitinib à 30 mg une fois par jour et le dernier un placebo, pendant un maximum de 52 semaines de traitement d'entretien. Au cours des périodes d'induction, 26,1 % des patients recevant l'upadacitinib et 4,8 % de ceux recevant le placebo (différence de 21,6 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 15,8 % à 27,4 %) obtiennent une rémission clinique à la semaine 8 dans l'étude U-ACHIEVE Induction. Ces pourcentages sont de 33,5 % et 4,1 % (différence de 29,0 % [IC à 95 % de 23,2 % à 34,6 %]) dans l'étude U-ACCOMPLISH. Lors de l'étude U-ACHIEVE Maintenance, 42,3 % des patients recevant l'upadacitinib à 15 mg obtiennent une rémission clinique à la semaine 52 (différence par rapport au placebo de 30,7 % [IC à 95 % de 21,7 % à 39,8 %]), tandis que c'est le cas de 51,7 % de ceux recevant l'upadacitinib à 30 mg (différence par rapport au placebo de 39,0 % [IC à 95 % de 29,7 % à 48,2 %]). De plus, on constate dans chacune des études une différence statistiquement significative à l'avantage des groupes recevant l'upadacitinib par rapport à ceux recevant le placebo sur le plan de réponse clinique, du soulagement des symptômes, de l'amélioration endoscopique, de la rémission endoscopique et de la cicatrisation muqueuse.

Les patients font valoir un besoin de nouvelles options efficaces leur permettant d'obtenir une réponse ou une rémission durables ainsi qu'un soulagement des symptômes, certains patients ne répondant pas ou plus aux options actuellement offertes. L'upadacitinib pourrait répondre au besoin de nouvelles options de traitement efficaces, en particulier chez les personnes qui cessent de répondre aux autres traitements ou qui y sont intolérantes, étant donné qu'il arrive à induire et à maintenir une réponse clinique et un soulagement des symptômes.

Si l'on se fie au prix indiqué pour l'upadacitinib et aux prix accessibles au public pour les comparateurs pertinents, l'upadacitinib coûte plus cher que plusieurs comparateurs pertinents utilisés contre la CU évolutive modérée ou grave. Étant donné l'incertitude entourant l'efficacité et l'innocuité cliniques comparatives de l'upadacitinib par rapport aux produits biologiques et au tofacitinib dans la méta-analyse

en réseau présentée par le promoteur ainsi que l'absence de données probantes comparant directement le médicament à l'étude et un traitement actif, les données probantes ne suffisent pas à justifier un surcôt par rapport au médicament biologique ou au médicament synthétique ciblé le moins cher remboursé dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. L'admissibilité au remboursement repose sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave (médicaments biologiques ou tofacitinib).	Les résultats des études U-ACCOMPLISH et U-ACHIEVE démontrent que l'upadacitinib est un traitement efficace contre la CU. Les données probantes indirectes ne suffisent pas à conclure avec certitude que ce médicament est supérieur ou inférieur aux comparateurs pertinents (médicaments biologiques ou tofacitinib).	—
Renouveau		
2. Le patient doit obtenir une réponse clinique après 8 semaines de traitement d'induction pour que le médicament soit remboursé en traitement d'entretien.	Dans les études U-ACCOMPLISH et U-ACHIEVE, les patients devaient avoir obtenu une réponse clinique à la fin de la période d'induction de 8 semaines pour passer à l'étude sur le traitement d'entretien. Bien que certains patients se soient vus offrir 8 semaines supplémentaires de traitement d'induction et aient obtenu une réponse clinique au cours de cette période, cette période d'induction prolongée dépasse la posologie décrite dans la monographie approuvée par Santé Canada.	Dans les essais pivots, la réponse clinique est évaluée à l'aide du score Mayo. Cependant, le CCEM estime qu'il serait peu pratique d'exiger une endoscopie dans les 8 semaines suivant l'amorce du traitement, comme il s'agit d'une intervention efficace et qu'il peut être difficile d'y avoir accès rapidement. Le clinicien expert mentionne que le taux de calprotectine fécale et la sigmoïdoscopie pourraient être des outils d'évaluation utiles si l'endoscopie n'est pas possible. Ultiment, le Comité estime approprié de laisser la détermination de la réponse clinique au jugement clinique du médecin traitant.
3. La réponse au traitement est évaluée chaque année après la première autorisation. La réponse clinique doit être maintenue pour que le remboursement se poursuive.	Les patients qui cessent de répondre à l'upadacitinib ne tirent plus d'avantage du traitement.	—
Prescription		
4. L'upadacitinib n'est prescrit que par des médecins possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la CU.	Il est important de veiller à ce que le médicament ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.	—
5. L'upadacitinib n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des médicaments biologiques contre la CU.	Il n'y a pas de données probantes appuyant le recours à l'upadacitinib en combinaison avec des médicaments biologiques dans le traitement de la CU.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
6. La dose quotidienne d'upadacitinib ne dépasse pas 45 mg durant la période d'induction et 30 mg durant la période d'entretien. L'induction par une dose quotidienne de 45 mg ne se poursuit pas pendant plus de 8 semaines.	Étant les préoccupations d'innocuité associées aux inhibiteurs des JAK et l'absence de données probantes sur des doses supérieures, il est important de ne pas dépasser la posologie recommandée dans la monographie.	—
Prix		
7. Le prix de l'upadacitinib est négocié de sorte que le cout du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le comparateur pertinent le moins cher (médicament biologique ou médicament synthétique ciblé) remboursé dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.	Les données probantes ne suffisent pas à justifier un surcout pour l'upadacitinib par rapport au comparateur pertinent le moins cher remboursé dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; CU = colite ulcéreuse; JAK = Janus kinase

Points de discussion

- Les résultats de la MR présentée par le promoteur laissent entendre que l'upadacitinib est supérieur aux autres options thérapeutiques actuellement offertes comme traitement d'induction et d'entretien, et il n'y a aucun résultat indiquant que d'autres options seraient plus efficaces que l'upadacitinib. Cependant, les estimations de l'effet tirées de la MR sont très incertaines en raison des réseaux clairsemés, de l'hétérogénéité dans les caractéristiques des patients et des essais, des vastes intervalles de crédibilité et du manque de données probantes comparant directement l'upadacitinib à d'autres traitements actifs. Les données sur l'innocuité sont particulièrement clairsemées et sont vraisemblablement faussées par le fait que la CU est signalée en tant qu'évènement indésirable. Ainsi, on ne peut tirer de conclusions à partir de la MR. Étant donné l'absence de données probantes comparant directement l'upadacitinib et un comparateur actif, on ne dispose pas de données probantes suffisantes pour démontrer la supériorité du médicament à l'étude par rapport à quelque comparateur pertinent sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité.
- L'upadacitinib et le tofacitinib sont des inhibiteurs des Janus kinase utilisés dans le traitement de la CU. Le tofacitinib a principalement été relégué en intention ultérieure après les produits biologiques en raison de préoccupations d'innocuité. La monographie du tofacitinib contient des encadrés de mises en garde importantes concernant le risque d'infections graves, de tumeur maligne, de thrombose et d'évènement cardiovasculaire indésirable majeur. La monographie de l'upadacitinib contient les mêmes mises en garde en raison de la classe à laquelle appartient le médicament, et

précise que des tumeurs malignes sont apparues chez des personnes traitées par l'upadacitinib. L'upadacitinib pourrait être plus sélectif à certains récepteurs que le tofacitinib; le clinicien expert estime que, en théorie, l'upadacitinib devrait donc s'accompagner d'un meilleur profil d'innocuité que les inhibiteurs de JAK non spécifiques comme le tofacitinib. Cependant, on ne dispose pas de données probantes étayant la supériorité de l'upadacitinib par rapport au tofacitinib sur le plan de l'innocuité. Il faudrait des essais comparatifs de longue durée portant sur des échantillons de grande taille pour évaluer le risque d'évènements rares ainsi que d'évènements qui mettent du temps à se manifester chez les patients.

- En raison de sa voie d'administration orale, l'upadacitinib pourrait être plus pratique pour les patients que d'autres traitements contre la CU (médicaments biologiques), qui s'administrent principalement par perfusions intraveineuses ou injections sous-cutanées.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunskey et Bob Gagné, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 28 septembre 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

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 lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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.