



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Upadacitinib (Rinvoq)

Indication : Dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive 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 maladie de Crohn évolutive modérée ou grave, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Rinvoq ne doit être remboursé que chez l'adulte atteint de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave, en cas d'échec antérieur (intolérance, réponse insuffisante ou perte de réponse) d'au moins un traitement classique ou biologique; la population admissible et les modalités de remboursement de Rinvoq doivent être semblables à celles des autres médicaments biologiques actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave chez l'adulte.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Rinvoq ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et de la prise en charge de la maladie de Crohn, s'il n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres médicaments biologiques et si son prix est réduit de manière à ce que le coût du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave. Pour que les patients continuent de recevoir Rinvoq, la réponse au traitement doit être observée au cours des 12 semaines suivant son amorce.

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

- Cet examen se penche sur trois essais cliniques menés auprès de patients atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou grave présentant une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements classiques ou biologiques. Dans chacun des essais, les patients recevant un Rinvoq affichent des taux de rémission clinique et de réponse endoscopique supérieurs à ceux des patients recevant un placebo.
- Rinvoq pourrait répondre à certains besoins importants, comme il offre une option de traitement supplémentaire qui induit et maintient la rémission, atténue les symptômes et améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS).



Résumé

- 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 détermine que les données probantes ne suffisent pas à justifier un surcout pour Rinvoq par rapport aux autres traitements remboursés dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave chez l'adulte.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Rinvoq devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 67 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie de Crohn?

La maladie de Crohn est une maladie entérique inflammatoire qui occasionne une inflammation incontrôlée récurrente dans n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, mais qui touche le plus souvent l'intestin grêle, le côlon et le rectum. Chez bien des personnes atteintes, les symptômes sont chroniques et sporadiques, et la gravité de la maladie peut fluctuer grandement dans le temps. Les symptômes les plus courants sont la diarrhée, les douleurs abdominales, la fatigue, la fièvre, les saignements rectaux, la perte d'appétit, la perte de poids et la malnutrition. La maladie de Crohn est une maladie incurable, et les patients ont habituellement des symptômes de façon intermittente tout au long de leur vie. On estimait en 2018 que la maladie de Crohn touchait plus de 135 000 personnes au Canada.

Besoins non comblés dans le traitement de la maladie de Crohn

Les personnes atteintes de la maladie de Crohn expriment un besoin de traitements efficaces qui permettent d'atténuer les symptômes, d'obtenir une réponse ou une rémission durables, de réduire le recours aux corticostéroïdes et d'améliorer la qualité de vie liée à la santé.

Combien coûte Rinvoq?

Le traitement par Rinvoq devrait coûter entre 23 074 \$ et 30 178 \$ par patient la première année et entre 18 864 \$ et 28 090 \$ 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 maladie de Crohn 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 (U-EXCEED, U-EXCEL et U-ENDURE) montrent que, comparativement au placebo, le traitement par l'upadacitinib entraîne une amélioration d'importance clinique des critères d'évaluation principaux que sont la rémission clinique et la réponse endoscopique après 12 semaines de traitement d'induction (à 45 mg par jour par voie orale) et 52 semaines de traitement d'entretien (à 15 ou 30 mg par jour par voie orale) chez des adultes atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou grave ayant connu un échec thérapeutique, soit une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à au moins un traitement classique ou biologique antérieur. Lorsqu'on regarde les essais cliniques portant sur l'upadacitinib en traitement d'induction, la différence par rapport au placebo quant aux patients ayant obtenu une rémission clinique d'après les résultats rapportés par les patients est de 25,9 % (IC à 95 % de 18,7 % à 33,1 %) dans l'essai U-EXCEED et de 28,7 % (IC à 95 % de 20,9 % à 36,4 %) dans l'essai U-EXCEL. Pour ce qui est de la rémission clinique d'après l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI, de l'anglais *Crohn's Disease Activity Index*), la différence par rapport au placebo est de 17,9 % (IC à 95 % de 10,0 % à 25,8 %) dans l'essai U-EXCEED et de 20,8 % (IC à 95 % de 12,7 % à 28,8 %) dans l'essai U-EXCEL. Parmi les patients ayant obtenu une réponse clinique dans les essais d'induction et ayant pris part à l'essai U-ENDURE portant sur l'upadacitinib en traitement d'entretien, la différence par rapport au placebo en ce qui concerne la rémission clinique selon les résultats rapportés par les patients après 52 semaines est de 21,9 % (IC à 95 % de 13,7 % à 30,0 %) pour le groupe recevant 15 mg d'upadacitinib et de 31,8 % (IC à 95 % de 23,2 % to 40,3 %) pour le groupe recevant la dose de 30 mg, tandis que la différence par rapport au placebo en ce qui concerne la rémission clinique selon les résultats au CDIA est respectivement de 23,7 % (IC à 95 % de 15,2 % à 32,1 %) et de 32,8 % (IC à 95 % de 23,9 % à 41,6 %). Le traitement d'induction par l'upadacitinib entraîne également des bénéfices cliniques sur le plan de la rémission endoscopique, des améliorations de la QVLS et de la proportion de patients connaissant une réponse CR-100, soit une baisse de 100 points au CDAI. Dans les essais portant sur le traitement d'induction, la différence quant à la proportion de patients connaissant une réponse endoscopique à 12 semaines par rapport au placebo est de 31,2 % (IC à 95 % de 25,5 % à 37,0 %) dans l'essai U-EXCEED et de 33,0 % (IC à 95 % de 26,2 % à 39,9 %) dans l'essai U-EXCEL, tandis que dans l'essai U-ENDURE, portant sur le traitement d'entretien, la différence après 52 semaines est de 21,0 % (IC à 95 % de 13,6 % à 28,4 %; $P < 0,0001$) dans le groupe recevant la dose de 15 mg d'upadacitinib et de 33,7 % (IC à 95 % de 26,0 % à 41,3 %) dans le groupe recevant la dose de 30 mg.

Patients comme cliniciens font savoir qu'il existe un besoin de traitements efficaces pouvant réduire les symptômes, induire une rémission ou une réponse durables selon les indicateurs cliniques et endoscopiques, réduire la prise de corticostéroïdes et améliorer la QVLS. Le CCEM conclut que l'upadacitinib pourrait répondre à ces besoins, comme il est efficace pour induire et maintenir une rémission clinique et une réponse endoscopique, réduire les symptômes cliniques et favoriser l'arrêt de la prise de corticostéroïdes et qu'il pourrait améliorer la QVLS chez les adultes ayant présenté une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à d'autres traitements.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour l'upadacitinib et aux prix accessibles au public pour les comparateurs pertinents, l'upadacitinib coute plus cher que plusieurs comparateurs pertinents utilisés contre la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave. Comme les données probantes ne sont pas suffisantes pour indiquer que l'upadacitinib est plus efficace que les médicaments biologiques dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave, le cout total du traitement par l'upadacitinib ne devrait pas dépasser celui du traitement biologique le moins cher.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration du traitement		
1. L'admissibilité au remboursement repose sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement de médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave chez l'adulte présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements classiques ou biologiques.	<p>Selon les résultats de trois ECR menés contre placebo U-EXCEL, U-EXCEED et U-ENDURE, l'upadacitinib est un traitement efficace contre la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave chez les patients présentant une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements classiques ou biologiques.</p> <p>Rien n'indique que l'upadacitinib devrait être soumis à des exigences différentes que les traitements biologiques actuellement remboursés chez les adultes atteints de maladie de Crohn évolutive modérée ou grave lorsqu'il est question de l'instauration du traitement.</p>	Les définitions de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave, de la réponse insatisfaisante, de l'intolérance et de la perte de réponse aux autres traitements doivent être les mêmes que celles utilisées pour les autres médicaments biologiques déjà remboursés.
Renouveau		
2. Le patient obtient une réponse clinique au traitement d'induction après 12 semaines de traitement d'induction pour poursuivre en traitement d'entretien.	Dans les essais U-EXCEL et U-EXCEED, qui se penchent sur l'upadacitinib en traitement d'induction, les patients doivent avoir une réponse clinique à la fin de la période d'induction de 12 semaines pour passer au traitement d'entretien dans le cadre de l'essai U-ENDURE.	<p>La définition de la réponse clinique doit concorder avec les définitions utilisées pour les médicaments biologiques remboursés, soit une réduction d'au moins 100 points du score au CDAI, un score à l'IHB de 5 ou moins, ou une réduction du score à l'IHB de 4 ou plus.</p> <p>Le suivi par endoscopie n'est pas nécessaire si la réponse clinique se maintient. Le CCEM estime qu'il serait peu pratique d'exiger une endoscopie</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
		dans les 12 semaines suivant l'amorce du traitement, comme il s'agit d'une intervention pénétrante et qu'il peut être difficile d'y avoir accès rapidement. Le clinicien expert souligne que des marqueurs de substitution peuvent également être utilisés, comme le dosage de la calprotectine fécale ou la disparition de l'anémie. Ultiment, le Comité estime approprié de laisser la détermination de la réponse clinique à la discrétion 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 traitement 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 maladie de Crohn.	Il est important de veiller à ce que le médicament ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.	Le clinicien expert indique que la prescription de l'upadacitinib ne devrait pas être réservée aux spécialistes des MICI. Les gastroentérologues généralistes auraient l'expertise nécessaire pour instaurer le traitement, et les internistes généralistes ayant un intérêt pour les MICI et les maladies gastro-intestinales pourraient posséder une expérience et une formation suffisantes pour prescrire l'upadacitinib, ce qui serait important pour l'accessibilité du médicament dans les régions rurales et éloignées du Canada.
5. L'upadacitinib n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des produits biologiques ou d'autres inhibiteurs des JAK dans le traitement de la maladie de Crohn.	Il n'y a pas de données probantes appuyant le recours à l'upadacitinib en combinaison avec des traitements biologiques ou d'autres inhibiteurs de JAK en contexte de maladie de Crohn.	L'upadacitinib peut être utilisé en combinaison avec des traitements classiques.
Prix		
6. Le prix de l'upadacitinib est négocié de sorte que le coût du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave.	Les données probantes ne permettent pas de justifier un surcoût pour l'upadacitinib par rapport au comparateur pertinent le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive modérée ou grave.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Faisabilité de l'adoption		
7. La faisabilité de l'adoption de l'upadacitinib est abordée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel de l'upadacitinib devrait être d'environ 40 millions de dollars la troisième année. Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption.	—

CDAI = indice d'activité de la maladie de Crohn (*Crohn Disease Activity Index*); IHB = indice de Harvey-Bradshaw; JAK = Janus kinase; MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Points de discussion

- L'upadacitinib offre une option de traitement supplémentaire contre la maladie de Crohn. Les données probantes issues des essais U-EXCEED, U-EXCEL et U-ENDURE démontrent que le traitement d'induction et d'entretien par l'upadacitinib est sécuritaire et bien toléré comparativement au placebo; cependant, tous ces essais sont menés sans comparateur actif. De plus, [REDACTED] le CCEM ne peut pas déterminer l'efficacité et l'innocuité relatives de l'upadacitinib par rapport aux traitements biologiques dans le contexte canadien.
- Les patients décrivent les effets néfastes de la maladie de Crohn sur la QVLS. Dans les trois essais inclus dans le dossier de demande, les résultats de l'évaluation de la QVLS à l'aide du questionnaire sur la maladie inflammatoire chronique de l'intestin IBDQ indiquent que l'upadacitinib est supérieur au placebo, et la différence est réputée être d'importance clinique dans les essais portant sur l'upadacitinib en traitement d'induction. La différence pourrait être d'importance clinique dans l'essai évaluant le médicament en traitement d'entretien.
- Certains patients des essais U-EXCEED et U-EXCEL n'ont pas obtenu de réponse clinique au cours de la période d'induction de 12 semaines, mais ont ensuite obtenu une réponse clinique après 12 semaines de traitement supplémentaires par l'upadacitinib à 30 mg. Cependant, seuls les patients ayant obtenu une réponse clinique après 12 semaines de traitement d'induction par l'upadacitinib à 45 mg étaient admissibles à la répartition aléatoire dans le cadre de l'essai U-ENDURE portant sur le traitement d'entretien. Il n'y a donc pas suffisamment de données probantes pour appuyer un traitement prolongé de 12 semaines par l'upadacitinib à 30 mg en l'absence d'une réponse clinique après les 12 premières semaines de traitement d'induction à 45 mg.
- En raison de sa voie d'administration orale, l'upadacitinib pourrait être plus pratique ou plus souhaitable pour les patients que d'autres traitements contre la maladie de Crohn (médicaments biologiques), qui s'administrent principalement par perfusions intraveineuses ou injections sous-cutanées.
- Il se peut que l'upadacitinib entraîne d'autres bienfaits, soit de permettre l'arrêt de la prise de corticostéroïdes pour traiter la maladie de Crohn et la résolution des manifestations extradigestives chez les patients qui en présentaient au départ. Le clinicien expert souligne au CCEM que la

résolution des manifestations extradiigestives est tout particulièrement importante chez les sous-groupes de patients présentant des manifestations importantes qui minent leur QVLS, auxquels s'offrent peu d'options de traitement à l'efficacité avérée.

- Bien que les données probantes provenant des essais indiquent que le traitement par l'upadacitinib serait associé à peu ou pas de différence sur le plan des hospitalisations liées à la maladie de Crohn ou [REDACTED] après 12 ou 52 semaines comparativement au placebo, le clinicien expert estime que la durée de l'étude pourrait être trop courte pour permettre de détecter une différence dans ces critères d'évaluation.
- Le clinicien expert mentionne au CCEM que les cliniciens pourraient être plus susceptibles de prescrire l'upadacitinib à une dose de 30 mg plutôt que de 15 mg comme traitement d'entretien. Cependant, le rapport coût/efficacité de l'upadacitinib à 30 mg comparativement à l'upadacitinib à 15 mg est incertain, et il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un surcoût pour l'upadacitinib à 30 mg par rapport à l'upadacitinib à 15 mg.

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, Edward Xie, Ran Goldman, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Trudy Huyghebaert, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 25 octobre 2023

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 chez un 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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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.