



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

USTEKINUMAB

(Stelara — Janssen)

Indication : la maladie de Crohn

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive de forme modérée ou grave chez l'adulte en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance aux immunomodulateurs ou à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale alpha, ou de réponse insuffisante, d'intolérance ou de dépendance avérée aux corticostéroïdes, sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique :

Arrêt du traitement par l'ustekinumab en l'absence de réponse clinique dans les huit semaines du traitement d'induction.

Conditions :

1. Le coût du traitement par l'ustekinumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du biomédicament le moins cher offert dans cette indication.
2. Le patient traité par l'ustekinumab est sous les soins d'un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Crohn.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques de phase III, comparatifs avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire (ECR) étudient l'effet de l'ustekinumab en phase d'induction (UNITI-1 et UNITI-2) ou en phase de maintien (IM-UNITI) du traitement de la maladie de Crohn modérée ou grave. Dans les essais cliniques UNITI-1 et UNITI-2, la proportion de patients en rémission clinique en huit semaines est plus grande dans le groupe de l'ustekinumab que dans le groupe du placebo. De plus, dans l'essai clinique IM-UNITI, la proportion de patients en rémission clinique et la proportion de patients en rémission sans usage de corticostéroïdes au terme de 44 semaines sont plus grandes dans le groupe de l'ustekinumab que dans le groupe du placebo.
2. Pour cause d'insuffisance de preuves, il n'est pas permis de dire qu'il y a une différence clinique importante entre l'ustekinumab et d'autres biomédicaments dans le traitement d'induction ou le traitement d'entretien de la maladie de Crohn. Bien que les trois comparaisons de traitements indirectes examinées par le Programme commun d'évaluation

des médicaments (PCEM) de l'ACMTS englobent des comparaisons entre l'ustekinumab et d'autres médicaments biologiques dans le traitement de la maladie de Crohn, on ne peut tirer de conclusion définitive au sujet de l'efficacité et de l'innocuité relatives de l'ustekinumab par rapport à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab en raison des limites de ces comparaisons.

3. D'après les analyses entreprises par le PCEM pour pallier les limites du modèle économique du fabricant, le rapport cout/utilité différentiel de l'ustekinumab va de 115 431 \$ à 189 403 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par comparaison avec le traitement classique, et du fait d'être dominant à 870 045 \$ l'AVAQ par comparaison avec d'autres biomédicaments. Toutefois, l'incertitude au sujet de l'efficacité clinique de l'ustekinumab par rapport à celle d'autres médicaments biologiques (y compris le biosimilaire infliximab) limite la possibilité de tirer une conclusion quant au rapport cout/efficacité relatif de ces médicaments.

À souligner :

Dans les essais cliniques examinés, la réponse clinique au traitement s'entend de :

- une baisse de l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) ≥ 100 points
OU
- un indice CDAI < 150 points si l'indice initial se situait dans l'écart allant de ≥ 220 à ≤ 248 points.

Les patients ayant subi une intervention chirurgicale sur le motif de la maladie de Crohn (à l'exception du drainage d'un abcès cutané ou périanal ou de la mise en place d'un séton) avant huit semaines de traitement d'induction sont considérés comme n'ayant pas répondu au traitement, quel que soit l'indice CDAI.

Contexte :

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ entièrement humain qui se lie à la sous-unité p40 commune à l'interleukine (IL) 12 et à l'interleukine 23. Il est le premier inhibiteur IL-12/IL-23 offert sur le marché canadien. Il est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive de forme modérée ou grave chez l'adulte en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance aux immunomodulateurs ou à un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale alpha, ou de réponse insuffisante, d'intolérance ou de dépendance avérée aux corticostéroïdes. Il est indiqué également dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, en association avec le méthotrexate (MTX) ou seul, et dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré ou grave chez l'adulte qui est candidat à la photothérapie ou au traitement systémique.

L'ustekinumab est offert en solution stérile en seringues préremplies à usage unique (45 mg/0,5 ml ou 90 mg/1,0 ml) et en solution destinée à la perfusion intraveineuse (IV) (130 mg/26 ml [5 mg/ml]). Pour la maladie de Crohn, la monographie recommande une dose IV déterminée en fonction du poids (environ 6 mg/kg) à l'instauration du traitement (c.-à-d. semaine 0) aux fins d'induction. Puis, le traitement se poursuit en injection sous-cutanée de 90 mg huit semaines après la dose d'induction IV et toutes les huit semaines par la suite dans le cadre du traitement d'entretien. Toujours selon la monographie, le schéma posologique d'entretien de 90 mg en injection sous-cutanée toutes les 12 semaines est possible dans

certaines cas, à la discrétion du médecin traitant. Si le patient ne répond pas suffisamment à ce schéma, il peut revenir à la fréquence d'administration toutes les huit semaines.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les 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 de la maladie de Crohn.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts de patients (la Société gastro-intestinale et Crohn et Colite Canada) ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Ils ont collecté l'information par des discussions et des entrevues avec des patients et des aidants, par des sondages et des questionnaires, et dans le cadre de l'examen de rapports publiés et d'autres sources d'information. En voici un aperçu :

- La maladie de Crohn peut avoir de graves répercussions sur l'état physique, l'état émotionnel et le bien-être social du malade. Les symptômes de la maladie sont pénibles et invalidants, notamment la diarrhée sanglante, le ballonnement, la douleur abdominale, la fatigue et l'absence de contrôle sur les selles.
- Les patients ressentent de la crainte et de l'anxiété et subissent un stress du fait qu'ils ne savent jamais quand l'envie pressante de déféquer ou une poussée se manifesterait. Ces symptômes peuvent entraver les activités de la vie quotidienne et perturber le rendement au travail ou à l'école.
- Les groupes de défense des intérêts des patients précisent que les biomédicaments ont produit de bons résultats dans la maladie de Crohn lorsque d'autres traitements ont échoué; cependant, ce ne sont pas tous les patients qui répondent aux options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle, d'où la nécessité d'élargir l'arsenal thérapeutique.
- Les groupes de défense des intérêts des patients comprennent bien les risques que comportent les biomédicaments; selon eux, les personnes atteintes de la maladie de Crohn sont nombreuses à préférer courir ces risques plutôt que d'avoir à subir une intervention chirurgicale, le traitement de dernier recours à leur avis.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur quatre ECR multicentriques, multinationaux, à double insu et comparatifs avec placebo : deux études de phase III du traitement d'induction, UNITI-1 (N = 769) et UNITI-2 (N = 640); une étude de phase III du traitement d'entretien, IM-UNITI (N = 397); une étude de phase II du traitement d'induction et du traitement d'entretien, CERTIFI (N = 526). Dans sa revue systématique, le PCEM se concentre sur les résultats des études UNITI et IM-UNITI et il considère les résultats de la phase de traitement d'induction de l'étude CERTIFI comme un complément d'information.

De devis identique, les études UNITI-1 et UNITI-2 sont conçues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ustekinumab administré par perfusion IV (dose déterminée selon le poids d'environ 6 mg/kg ou 130 mg [dose non autorisée par Santé Canada]) comparativement au placebo dans l'induction d'une réponse clinique en six semaines chez des patients atteints de la maladie de Crohn évolutive de forme modérée ou grave. L'étude UNITI-1 comprend des patients qui n'ont pas répondu suffisamment ou qui sont intolérants à un ou des antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF), alors que l'étude UNITI-2 compte des patients qui n'ont pas répondu suffisamment ou qui sont intolérants au traitement classique (c.-à-d. corticostéroïdes ou immunomodulateurs comme la 6-mercaptopurine, l'azathioprine et le méthotrexate). Ces

patients pouvaient avoir été traités par un antagoniste du TNF pourvu que ce traitement ne se soit pas soldé par un échec.

L'étude IM-UNITI est conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ustekinumab selon deux schémas d'entretien par injection sous-cutanée (90 mg toutes les huit semaines [Q8S] ou toutes les 12 semaines [Q12S]) dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive de forme modérée ou grave chez les patients ayant manifesté une réponse clinique dans les études du traitement d'induction UNITI-1 et UNITI-2.

Le PCEM a également examiné les preuves issues d'une analyse intermédiaire dans le cadre de l'étude de prolongation à long terme IM-UNITI et trois comparaisons de traitements indirectes (une présentée par le fabricant et deux répertoriées lors d'une recherche documentaire), qui sont résumées dans sa revue systématique.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La rémission clinique (indice CDAI \leq 150).
- La réponse clinique (baisse de l'indice CDAI initial de \geq 100 points ou indice CDAI $<$ 150 points si l'indice initial était de \geq 220 à \leq 248 points).
- La rémission clinique sans usage de corticostéroïdes.
- La qualité de vie liée à la santé évaluée selon les questionnaires Short Form (36) Health Survey (SF-36) et Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).
- La cicatrisation muqueuse confirmée à l'histologie ou à l'endoscopie.
- La nécessité d'une intervention chirurgicale sur le motif de la maladie de Crohn.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

La réponse clinique en six semaines est le principal critère d'évaluation de l'efficacité des études du traitement d'induction UNITI-1 et UNITI-2, tandis que la rémission clinique en 44 semaines constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude du traitement d'entretien IM-UNITI.

Effacité

Rémission clinique

- La proportion de patients en rémission la semaine 8 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'ustekinumab (environ 6 mg/kg) (respectivement 20,9 % et 40,2 %) que dans le groupe du placebo (respectivement 7,3 % et 19,6 %) des études UNITI-1 et UNITI-2.
- Dans l'étude IM-UNITI, la proportion de patients en rémission clinique et celle en rémission sans usage de corticostéroïdes la semaine 44 sont statistiquement plus grandes dans le groupe de l'ustekinumab Q12S (respectivement 48,8 % et 42,6 %) et dans le groupe de l'ustekinumab Q8S (respectivement 53,1 % et 46,9 %) que dans le groupe du placebo (respectivement 35,9 % et 29,8 %).
- Les résultats au sujet de la rémission clinique sont vraisemblablement importants sur le plan clinique.

Réponse clinique

- La proportion de patients manifestant une réponse clinique la semaine 6 est statistiquement plus grande dans le groupe de l'ustekinumab (respectivement 33,7 % et 55,5 %) que dans le groupe du placebo (respectivement 21,5 % et 28,7 %) dans les études UNITI-1 et UNITI-2.
- Dans l'étude IM-UNITI, près de 60 % des patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement d'entretien par l'ustekinumab présentent une réponse clinique la semaine 44, comparativement à 44 % des patients du groupe du placebo. La comparaison avec le placebo est statistiquement significative pour les deux schémas posologiques de l'ustekinumab.

Qualité de vie liée à la santé, aspects de l'état fonctionnel et de l'incapacité

- Comparativement aux patients prenant le placebo, les patients traités par l'ustekinumab voient en général leur note globale au questionnaire IBDQ s'améliorer dans une mesure statistiquement significative dans les études du traitement d'induction et du traitement d'entretien. Les résultats sont semblables en ce qui a trait à la variation de la notation du sommaire de l'état physique et du sommaire de l'état mental du questionnaire SF-36. Toutefois, l'importance clinique des résultats relatifs à la qualité de vie liée à la santé est incertaine, car la différence dans certaines comparaisons est en deçà de l'écart minimal d'importance clinique établi dans la documentation publiée.
- De même, la proportion de patients dont la note IBDQ s'améliore de ≥ 16 points ou dont la note au sommaire de l'état physique et au sommaire de l'état mental du questionnaire SF-36 s'améliore de 5 points au minimum est statistiquement plus grande parmi ceux traités par l'ustekinumab dans le traitement d'induction et le traitement d'entretien que parmi ceux prenant le placebo. Toutefois, l'importance clinique de ces résultats est incertaine.

Cicatrisation muqueuse

- La cicatrisation muqueuse est évaluée dans un sous-groupe de patients des études UNITI et IM-UNITI (N = 252). La proportion de patients chez qui l'on constate une cicatrisation muqueuse en huit semaines d'induction est respectivement de 9,0 % et de 4,1 % dans les groupes réunis de l'ustekinumab et du placebo ($P = 0,141$).
- La variation moyenne de l'indice initial d'activité endoscopique simplifié pour la maladie de Crohn la semaine huit de l'induction (principal critère d'évaluation de l'étude endoscopique secondaire) dénote une amélioration statistiquement significative (diminution) dans le groupe de l'ustekinumab ($-2,8 [5,7]$ points; $P = 0,012$) par rapport à celle dans le groupe du placebo ($-0,7 [5,0]$).
- L'efficacité du traitement d'entretien par l'ustekinumab du point de vue des paramètres endoscopiques n'a pu être déterminée, principalement en raison de la très petite taille de l'échantillon (N = 70).

Nécessité d'une intervention chirurgicale sur le motif de la maladie de Crohn

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

La proportion de patients qui subissent un incident indésirable ou un incident indésirable grave à tout le moins est semblable dans les groupes de l'ustekinumab et du placebo des études examinées. La rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures semblent plus fréquentes avec l'ustekinumab qu'avec le placebo. Comme prévu, les patients traités par l'ustekinumab rapportent plus de réactions liées à l'administration du médicament que les patients prenant le placebo; cependant, aucun cas d'anaphylaxie n'est rapporté dans les études. Les patients prenant le placebo sont plus nombreux à abandonner le traitement pour cause d'effets indésirables que les patients traités par l'ustekinumab, surtout en raison de troubles digestifs, dus notamment à l'aggravation de la maladie de Crohn.

Cout et rapport cout/efficacité

L'ustekinumab est offert en solution à 90 mg/ml destinée à l'injection sous-cutanée dans des seringues préremplies au prix de 4 593 \$ la seringue et en solution à 130 mg/26 ml destinée à la perfusion IV en flacons à usage unique au prix de 2 080 \$ le flacon. À la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg en perfusion IV dans le traitement d'induction, puis à la dose de 90 mg en injection sous-cutanée la semaine 8 et toutes les 8 ou 12 semaines par la suite, le traitement par l'ustekinumab revient à un cout variant de 24 612 \$ à 33 798 \$ (pour le patient de 69,8 kg) la première année et de 19 904 \$ à 29 855 \$ par an par la suite.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare l'ustekinumab à raison de 90 mg toutes les 12 ou les 8 semaines, ainsi qu'un schéma posologique mixte, à l'infliximab (de marque et biosimilaire), à l'adalimumab, au védolizumab et au traitement classique (corticostéroïdes ou immunomodulateurs) dans le traitement de la maladie de Crohn évolutive de forme modérée ou grave. L'analyse adopte la perspective d'un payeur public canadien et s'inscrit dans l'horizon temporel de 25 ans. Elle étudie principalement deux groupes de patients, soit des patients chez qui le traitement classique a échoué et des patients chez qui un antagoniste du TNF a échoué, et un autre groupe comprenant des patients de ces deux catégories. La structure du modèle consiste en un arbre de décision pour modéliser la phase de traitement d'induction et une structure de Markov pour modéliser le traitement d'entretien dans le reste de l'horizon temporel. Les probabilités de transition des phases d'induction et d'entretien du modèle s'inspirent de comparaisons de traitements indirectes transmises par le fabricant et de l'essai clinique IM-UNITI évaluant l'ustekinumab.

Voici les principaux aspects qui limitent la portée de l'évaluation économique du fabricant de l'avis du PCEM :

- Les probabilités de transition du modèle sont fondées sur des comparaisons de traitements indirectes et l'essai clinique IM-UNITI. Compte tenu des limites des comparaisons indirectes, on ne peut se prononcer définitivement au sujet de l'efficacité relative de l'ustekinumab par rapport à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab dans le traitement d'induction.
- La méthode appliquée par le fabricant pour ajuster les probabilités de transition dans la phase d'entretien est incertaine et pourrait avoir favorisé l'ustekinumab.

- L'extrapolation de l'effet du traitement pendant l'horizon temporel de 25 ans ne tient pas compte de l'atténuation prévue de l'effet, et cela biaise les résultats en faveur de l'ustekinumab.

D'après ses propres analyses où il a modifié les valeurs d'utilité rattachées aux états de santé et a évalué les répercussions de l'exclusion de l'effet des preuves concrètes sur les probabilités de transition après un an de la phase d'entretien du modèle, le PCEM en arrive à un RCUD de l'ustekinumab comparativement au traitement classique de 115 474 \$ l'AVAQ gagnée dans le groupe de patients chez qui le traitement classique a échoué, de 131 297 \$ l'AVAQ gagnée dans le groupe de patients chez qui le traitement par un antagoniste du TNF a échoué et de 119 058 \$ l'AVAQ dans le groupe mixte. Du lot des médicaments biologiques, l'ustekinumab toutes les 12 semaines est l'option la plus efficiente dans le groupe de patients chez qui le traitement classique a échoué avec un RCUD de 115 474 \$ l'AVAQ comparativement au traitement classique; les autres biomédicaments sont dominés au sens de la dominance stricte ou de la dominance généralisée. Pour les patients chez qui le traitement par un antagoniste du TNF a échoué, l'infliximab biosimilaire est le traitement au meilleur rapport cout/efficacité avec un RCUD de 90 277 \$ l'AVAQ comparativement au traitement classique, suivi de l'ustekinumab toutes les 12 semaines avec un RCUD de 228 571 \$ l'AVAQ par comparaison avec l'infliximab biosimilaire; les autres médicaments biologiques sont dominés au sens de la dominance stricte ou de la dominance généralisée. La prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats, car l'efficacité comparative de l'ustekinumab par rapport aux autres médicaments biologiques est incertaine.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 février 2017

Absences :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du PCEM (*CDR Confidentiality Guidelines*).

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.