

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

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

(finale)

### **TOFACITINIB (XELJANZ)**

Indication : le traitement de la colite ulcéreuse (CU) évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui a manifesté une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique de la CU ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF).

### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du tofacitinib dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui a manifesté une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique de la CU ou à un anti-TNF, sous réserve des conditions ci-dessous :

### **Conditions**

- Le coût du traitement de la CU par le tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement de la CU par l'anti-TNF biologique le moins cher.
- Le traitement de la CU par le tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour devrait être évalué huit semaines après son instauration et cessé en l'absence de réponse clinique.
- Seul un gastroentérologue peut prescrire le tofacitinib dans le traitement de la CU.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Mars 2019
Longueur du rapport :	9 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.

## Tofacitinib (Xeljanz — Pfizer Canada)

Indication : le traitement de la colite ulcéreuse (CU) évolutive modérée à grave chez l'adulte qui a manifesté une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique de la CU ou à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF).

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du tofacitinib dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui a manifesté une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique de la CU ou à un anti-TNF, sous réserve des conditions ci-dessous :

### Conditions

- Le coût du traitement de la CU par le tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement de la CU par l'anti-TNF biologique le moins cher.
- Le traitement de la CU par le tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour devrait être évalué huit semaines après son instauration et cessé en l'absence de réponse clinique.
- Seul un gastroentérologue peut prescrire le tofacitinib dans le traitement de la CU.

### Motifs de la recommandation

1. Dans les essais cliniques OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2, la proportion de patients en rémission à la semaine 8 est plus grande dans le groupe du tofacitinib à la dose de 10 mg (respectivement 18,5 % et 16,6 %) que dans le groupe du placebo (respectivement 8,2 % et 3,6 %). La différence de proportion avec le placebo est statistiquement significative : respectivement 10,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 4,3 % à 16,3 %; P = 0,007 0) et 13,0 % (IC à 95 % de 8,1 % à 17,9 %; P = 0,000 5). Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain, la proportion de patients en rémission à la semaine 52 est plus grande dans les groupes du tofacitinib à la dose de 5 mg et du tofacitinib à la dose de 10 mg (respectivement 34,3 % et 40,6 %) que dans le groupe du placebo (11,1 %). La différence de proportion avec le placebo est statistiquement significative : respectivement 23,2 % (IC à 95 % de 15,3 % à 31,2 %; P < 0,001) et 29,5 % (IC à 95 % de 21,4 % à 37,6 %; P < 0,000 1).
2. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) transmise par le fabricant et deux CTI publiées concluent à l'absence de différences statistiquement significatives entre le tofacitinib et l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab ou le vedolizumab dans l'induction de la réponse clinique, la rémission ou la guérison de la muqueuse chez les patients n'ayant jamais reçu un anti-TNF. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité du tofacitinib dans le traitement d'entretien ou dans le traitement d'induction chez des patients ayant été traités déjà par un anti-TNF, en raison de la rareté des données ou de différences dans le plan d'étude ou la population étudiée.

### Points de discussion

- Le tofacitinib s'administre par la voie orale, mode d'administration plus commode pour certains patients que la perfusion intraveineuse (IV) ou l'injection sous-cutanée (SC), modes d'administration de certains médicaments biologiques anti-TNF.
- L'exigence d'une rémission en huit semaines de traitement par le tofacitinib ne correspond pas avec la pratique clinique ni avec les critères de remboursement d'autres médicaments qui sont des comparateurs appropriés du tofacitinib.
- Le Comité discute de la meilleure mesure de la réponse clinique à huit semaines et souligne l'impossibilité pratique d'exiger une endoscopie à ce moment-là pour tous les patients atteints de colite ulcéreuse qui reçoivent le tofacitinib, en raison des difficultés que pose l'accès en temps opportun et du coût des ressources en soins de santé connexes au Canada. Bien que le score Mayo total soit utilisé tout au long des essais cliniques, la nécessité d'une endoscopie pour établir le score total en fait une mesure impossible à mettre en œuvre en pratique comme critère de remboursement. Plutôt que d'utiliser le score Mayo total, deux options sont possibles : a) l'utilisation du score Mayo partiel (pour lequel la coloscopie n'est pas nécessaire); b) laisser la décision de cesser le traitement au jugement clinique du gastroentérologue prescripteur. Vu que les essais cliniques OCTAVE n'ont pas privilégié le score Mayo partiel dans leur plan d'analyse statistique hiérarchique, le CCEM ne peut recommander sans équivoque

son utilisation. Donc, le Comité conclut que la question de savoir si le patient manifeste une réponse clinique devrait relever du gastroentérologue prescripteur.

- Les cliniciens experts consultés par le PCEM sont d'avis que les cliniciens envisageront d'augmenter la dose du tofacitinib à 10 mg deux fois par jour si la réponse est insuffisante au traitement par le médicament à la dose de 5 mg deux fois par jour. Le cas échéant, cela dépasserait la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour. Le pourcentage de patients pour qui il serait nécessaire de passer à la dose de 10 mg deux fois par jour est inconnu, mais il augmenterait avec le temps pour ceux qui poursuivent le traitement.
- Le risque d'infections et d'infestations est accru dans les groupes du tofacitinib par rapport au placebo; plus précisément, une incidence accrue de zona dans le groupe du tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour de l'essai clinique OCTAVE Sustain (5,1 % comparativement à 1,0 % dans le groupe du tofacitinib à la dose d'entretien recommandée de 5 mg deux fois par jour et à 0,5 % dans le groupe du placebo).

## Contexte

Santé Canada a autorisé la mise en marché du tofacitinib dans le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée à grave chez l'adulte qui a manifesté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique de la CU ou à un anti-TNF alpha. Le médicament est un immunomodulateur qui inhibe de manière sélective et réversible les kinases de la famille Janus kinase (JAK). Plus précisément, le tofacitinib inhibe JAK1, JAK2, JAK3 et, dans une moindre mesure, la tyrosine kinase 2. Il est offert en comprimés de 5 mg et de 10 mg de citrate de tofacitinib; la posologie recommandée par Santé Canada dans le traitement d'induction est de 10 mg deux fois par jour pendant 8 semaines au minimum et, dans le traitement d'entretien, de 5 mg deux fois par jour. Cependant, selon la réponse thérapeutique, la dose de 10 mg deux fois par jour peut être utilisée dans le traitement d'entretien pour certains patients; néanmoins, la dose minimale efficace est recommandée dans le traitement d'entretien pour réduire au minimum les événements indésirables.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur le tofacitinib et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée à grave et d'un groupe de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

## Résumé des observations de patients

La Société canadienne de recherche intestinale (Société GI) a transmis des commentaires dans le cadre de la présente évaluation. Elle a obtenu l'information sur le point de vue des patients par des questionnaires, les médias sociaux et des conversations avec des patients à des conférences, des tables rondes, des réunions d'entraide et des récits. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- La colite ulcéreuse se manifeste par des symptômes physiques dévastateurs, et les répercussions psychosociales de la maladie sont considérables; mentionnons entre autres la diarrhée, les crampes et la douleur abdominales et des saignements rectaux, ainsi que l'anxiété et le stress attribuables aux poussées imprévisibles et persistantes.
- Les patients soulèvent les points suivants au sujet des traitements actuels : l'acide 5-aminosalicylique en usage à long terme réduit l'inflammation durablement chez certains patients; les corticostéroïdes prévus pour le traitement topique du côlon sont offerts sous une forme pharmaceutique rectale incommode; le suppositoire s'avère inefficace en présence de diarrhée importante; les immunosuppresseurs ne manifestent leur effet qu'après six mois de traitement; les médicaments biologiques s'administrent par la voie intraveineuse, en injection ou en perfusion dans un centre d'administration du médicament.
- Les patients souhaitent avoir à leur disposition des médicaments capables de produire une rémission ou une réponse thérapeutique durable et qui constitueraient des options de rechange aux biomédicaments qui ne s'administrent que par injection ou perfusion.

## Essais cliniques

La revue systématique englobe trois ECR de phase III comparatifs avec placebo qui examinent le médicament dans le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée à grave. Les essais cliniques OCTAVE Induction 1 (N = 614) et OCTAVE Induction 2 (N = 547) ont réparti les participants selon un rapport de 4:1 dans les groupes du tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour et du placebo en comprimés administrés par la voie orale pendant huit semaines. Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain (N = 593), les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1 dans les groupes du tofacitinib à la dose de 5 mg deux fois par jour, du tofacitinib à la dose de 10 mg deux fois par jour et du placebo, en comprimés administrés par la voie orale pendant 52 semaines.

Les limites des études examinées tiennent à l'absence d'ajustement des analyses statistiques des critères d'évaluation secondaires pour tenir compte de la multiplicité, à l'absence de traitements de référence à titre de comparateurs (essais cliniques comparatifs avec placebo) et aux nombreux abandons de traitement, dans des proportions différentes selon le groupe d'intervention, dans l'étude de 52 semaines. Dans les essais cliniques sur l'induction, de 3 % à 13 % des participants se retirent de l'étude. Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain, 43,9 % des patients du groupe du tofacitinib à la dose de 5 mg, 35,7 % des patients du groupe du tofacitinib à la dose de 10 mg et 73,2 % des patients du groupe du placebo cessent le traitement à l'étude avant terme. Les plus grandes proportions d'abandons se retrouvent dans les groupes du placebo des essais cliniques OCTAVE Induction 2 et OCTAVE Sustain. Dans les trois essais cliniques, la réponse clinique insuffisante représente le principal motif d'abandon de traitement.

## Critères d'évaluation

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

- La rémission qui s'entend d'un score Mayo total de deux points ou moins, sans sous-score supérieur à un point et sous-score de rectorragie de zéro.
- La rémission durable sans corticothérapie pour les patients en rémission au début de l'étude; elle est déterminée par un score Mayo de deux points ou moins, par aucun sous-score supérieur à un point et par un sous-score de rectorragie de zéro, ainsi que par l'absence de corticothérapie dans les quatre semaines à tout le moins avant la consultation.
- La rémission clinique qui désigne un score Mayo total de deux points ou moins et aucun sous-score supérieur à un point.
- La réponse clinique qui s'entend d'une diminution minimale de trois points et de 30 % du score Mayo initial et d'une diminution minimale du sous-score de rectorragie d'un point ou d'un sous-score de rectorragie absolu de zéro ou d'un.
- Le score total au questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Ce questionnaire porte sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (p. ex., CU et maladie de Crohn). Une variation absolue du score  $\geq 30$  points, ou un score  $\geq 15$  points de plus que le score des patients prenant un placebo, traduit un effet bénéfique clinique chez les patients atteints d'une MICI.
- Le questionnaire Short Form-36 (SF-36), questionnaire générique d'autoévaluation de la santé utilisé dans les essais cliniques pour étudier l'impact d'une maladie chronique sur la qualité de vie. Il comporte deux volets sommaires, le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental. Une hausse absolue du score de trois à cinq points, dans les deux sommaires ainsi qu'aux sous-échelles du SF-36, constitue une différence minimale d'importance clinique (DMIC) dans diverses affections, y compris la colite.
- Le questionnaire et l'échelle visuelle analogique Euro Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D/ÉVA). Le questionnaire EQ-5D-3L est un instrument générique de mesure des préférences utilisé pour évaluer la QVLS dans une vaste gamme d'affections et de traitements, notamment la MICI. Nous n'avons pas repéré de données sur la DMIC en ce qui a trait à la colite ulcéreuse; cependant, pour ce qui est de la MICI, la DMIC est de 0,05 pour l'indice global d'utilité et de 10,9 à l'ÉVA.
- Les effets néfastes, soit les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables (ACEI) et les effets néfastes notables (p. ex., le zona).

La rémission à la semaine 8 est le principal critère d'évaluation dans les essais cliniques Induction, alors que la rémission à la semaine 52 est le principal critère d'évaluation dans l'essai clinique OCTAVE Sustain.

## Efficacité

Dans les essais Induction, la proportion de patients en rémission la semaine 8 est statistiquement plus grande dans le groupe du tofacitinib que dans le groupe du placebo; la différence de proportion absolue entre les groupes est de 10,3 % (IC à 95 % de 4,3 % à 16,3 %) dans l'essai clinique Induction 1 et de 13,0 % (IC à 95 % de 8,1 % à 17,9 %) dans l'essai clinique Induction 2. Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain, la différence de proportion de patients en rémission la semaine 52 entre les groupes est statistiquement favorable au tofacitinib à la dose de 5 mg (23,2 %; IC à 95 % de 15,3 % à 31,2 %) et au tofacitinib à la dose de 10 mg (29,5 %; IC à 95 % de 21,4 % à 37,6 %) comparativement au placebo. Les essais constatent également une différence statistiquement significative entre le tofacitinib et le placebo pour ce qui est de la proportion de patients dont la muqueuse est guérie; la différence absolue va de 16 % à 17 % dans les essais cliniques Induction et elle est de 24 % et de 33 % dans l'étude du traitement d'entretien. En ce qui a trait à d'autres critères, dont la rémission clinique et la réponse clinique, qui ne sont pas prévus au plan d'analyse statistique, les résultats sont favorables au tofacitinib par rapport au placebo; toutefois, ils devraient être vus comme étant non concluants.

Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain, la rémission durable sans corticothérapie à la semaine 52 pour les patients en rémission au début de l'étude est un critère d'évaluation secondaire, qui s'entend d'un score Mayo de deux points ou moins, d'aucun sous-score supérieur à un point et d'un sous-score de rectorragie de zéro, ainsi que de l'absence de corticothérapie dans les quatre semaines à tout le moins avant la consultation. La différence de proportion de patients en rémission durable sans corticothérapie entre le tofacitinib et le placebo est statistiquement significative et favorable au tofacitinib à la dose de 5 mg (30,3 %; IC à 95 % de 17,4 % à 43,2 %;  $P < 0,0001$ ) et au tofacitinib à la dose de 10 mg (42,2 %; IC à 95 % de 27,9 % à 56,5 %;  $P < 0,0001$ ).

Les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen estiment que l'amélioration de ces paramètres est pertinente dans la pratique clinique.

D'après les observations de patients transmises dans le cadre du présent examen, la qualité de vie liée à la santé est un aspect important. En général, les résultats sur la qualité de vie liée à la santé donnent à penser qu'il y a une différence entre le tofacitinib et le placebo, mais on ne peut en tirer de conclusion en raison des limites des données.

## Effets néfastes (innocuité)

Dans les essais cliniques OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2, respectivement 3,4 % et 4,2 % des patients du groupe du tofacitinib à la dose de 10 mg ont subi des effets indésirables graves, alors que c'est le cas de respectivement 4,1 % et 8,0 % des patients du groupe du placebo. Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain, ce sont respectivement 5,1 %, 5,6 % et 6,6 % des patients des groupes du tofacitinib à la dose de 5 mg, du tofacitinib à la dose de 10 mg et du placebo qui en ont subi. Les événements indésirables graves les plus courants relèvent de troubles gastro-intestinaux, surtout la CU. Les événements indésirables sont similaires dans les groupes du tofacitinib et du placebo.

En général, les infections et les infestations sont plus fréquentes dans les groupes du tofacitinib que dans les groupes du placebo, en particulier dans l'essai clinique OCTAVE Sustain de 52 semaines. Dans le groupe du tofacitinib à raison de 10 mg de cet essai, l'incidence de zona est accrue comparativement à l'incidence dans les autres groupes (5,1 % comparativement à 1,0 % dans le groupe du tofacitinib à la dose d'entretien recommandée de 5 mg et à 0,5 % dans le groupe du placebo). L'occurrence du zona dans le groupe du tofacitinib à la dose de 10 mg des essais cliniques OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2 est respectivement de 0,6 % et de 0 %, alors qu'elle est respectivement de 0,8 % et de 1,0 % dans le groupe du placebo.

La proportion d'abandons de traitement pour cause d'effets indésirables dans le groupe du tofacitinib à la dose de 10 mg des essais cliniques OCTAVE Induction 1 et OCTAVE Induction 2 est respectivement de 3,8 % et de 4,0 %, alors que dans le groupe du placebo, elle est respectivement de 1,6 % et de 7,1 %. Dans l'essai clinique OCTAVE Sustain, la proportion de ces abandons dans les groupes du tofacitinib à la dose de 5 mg, du tofacitinib à la dose de 10 mg et du placebo est respectivement de 9,1 %, 9,7 % et de 18,7 %. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont trait à des troubles gastro-intestinaux, surtout à l'aggravation de la CU.

## Comparaisons de traitements indirectes

Le Comité a examiné une CTI transmise par le fabricant et deux CTI publiées. Toutes comparent le tofacitinib à des médicaments biologiques indiqués dans le traitement de la CU modérée ou grave.

La CTI communiquée par le fabricant repose sur une méthode bayésienne de comparaison indirecte. Les analyses comparatives posent certaines difficultés, notamment l'analyse du traitement d'entretien qui s'en remet à des données imputées afin de pouvoir regrouper les données d'études qui font appel à un schéma adaptatif dit d'enrichissement et celles d'études au devis à groupes parallèles standard. À l'exception de l'analyse du traitement d'induction dans la population jamais traitée par un anti-TNF, les réseaux sont clairsemés, ne comportant souvent qu'une seule étude (ou données d'un sous-groupe d'une étude) par comparaison. De plus, l'utilisation de scores probits complique l'interprétation de la pertinence clinique des résultats.

Bonovas et coll. (2018) et Singh et coll. (2018) fondent leur CTI sur des méthodes non bayésiennes; ils en arrivent à des résultats similaires dans l'ensemble avec de légères différences attribuables vraisemblablement à l'inclusion de différentes études pour certaines analyses. À l'exception des résultats de l'analyse du traitement d'induction chez les patients n'ayant jamais reçu un anti-TNF, les résultats de la métaanalyse en réseau sont teintés d'une grande incertitude découlant du réseau peu fourni et de la faible fréquence de certains événements.

Ces trois CTI ne permettent pas de se prononcer quant à l'effet thérapeutique relatif dans le traitement d'entretien en raison des différences quant aux plans d'étude et aux populations étudiées et de la rareté des données.

Aucune différence statistiquement significative n'a été décelée quant au risque relatif d'événements indésirables, d'événements indésirables graves ou d'infection dans les données probantes indirectes sur le tofacitinib comparativement aux médicaments biologiques, quoique les données laissent entrevoir une fréquence accrue d'infections avec le tofacitinib comparativement au placébo.

D'après les données probantes indirectes, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le tofacitinib et l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab ou le vedolizumab dans l'induction d'une réponse clinique, d'une rémission ou de la guérison de la muqueuse chez les patients jamais traités par un anti-TNF. L'efficacité relative dans le traitement d'induction chez les patients traités déjà par un anti-TNF est éminemment incertaine en raison de la rareté des données. L'on ne peut donc tirer de conclusion de ces données.

## Cout et rapport cout/efficacité

La posologie du tofacitinib est d'un comprimé de 10 mg deux fois par jour durant la période d'induction de 8 semaines au minimum, puis d'un comprimé de 5 mg deux fois par jour durant la phase d'entretien, une fois la réponse thérapeutique obtenue. Au prix indiqué par le fabricant de 23,96 \$ le comprimé de 5 mg et de 42,34 \$ le comprimé de 10 mg, le cout annuel du traitement par le tofacitinib s'élève à 19 501 \$ la première année et à 17 442 \$ par la suite selon la posologie recommandée. Le cout grimpera à 30 181 \$ par an pour les patients qui devront recevoir le médicament à la dose de 10 mg deux fois par jour au cours du traitement d'entretien.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant le tofacitinib associé au traitement classique (combinaison d'acide 5-aminosalicylique, d'un corticostéroïde et d'un immunomodulateur) aux médicaments biologiques anti-TNF (vedolizumab, infliximab, infliximab biosimilaire, adalimumab et golimumab) associés au traitement classique, ainsi qu'au traitement classique seul dans la prise en charge de la CU évolutive modérée à grave chez l'adulte qui a manifesté une réponse insuffisante au traitement classique ou à un biomédicament. L'analyse s'inscrit dans l'horizon de la vie entière et adopte la perspective du système public de soins de santé canadien. Dans le modèle Markov de transition d'un état de santé à un autre, choisi par le fabricant, les patients atteints de CU évolutive amorcent le traitement d'induction de huit semaines par le tofacitinib ou un biomédicament comparateur, associé au traitement classique, ou par le traitement classique seul. À tout moment de la modélisation, les patients peuvent manifester une réponse (diminution de trois points ou plus et de 30 % ou plus du score Mayo initial, diminution d'un point ou plus du sous-score de rectorragie ou sous-score de rectorragie de zéro ou d'un) ou une rémission clinique (score Mayo total égal ou inférieur à deux points et aucun sous-score supérieur à un point), ou demeurer dans l'état de CU évolutive (ne répondent pas au traitement); les patients

qui répondent au traitement peuvent subir une perte de réponse et revenir à l'état de CU évolutive. Les patients aux prises avec une CU évolutive peuvent subir une colectomie à tout moment. Les deux populations d'intérêt (patients traités déjà par un médicament biologique et patients jamais traités par un médicament biologique) sont modélisées séparément et combinées dans une analyse de la population mixte pondérée (53,9 % patients traités déjà par un biomédicament et 46,1 % patients jamais traités par un biomédicament, conformément aux populations des essais cliniques sur l'induction). Les patients jamais traités par un biomédicament qui ne répondent pas au tofacitinib ou au médicament biologique au terme de la période d'induction de huit semaines passent à un autre médicament biologique (vedolizumab dans tous les cas ou infliximab pour ceux qui ont commencé par le vedolizumab). Ceux qui ne répondent pas au second biomédicament passent au traitement classique seul. Les patients traités par le passé par un biomédicament qui ne répondent pas au tofacitinib ou au biomédicament passent au traitement classique. Les données de la CTI soumise par le fabricant déterminent l'efficacité thérapeutique du tofacitinib et des comparateurs retenus dans la modélisation. Le fabricant rapporte que, par comparaison avec l'adalimumab, l'infliximab biosimilaire et le traitement classique de la CU chez une population mixte de patients déjà traités ou jamais traités par un biomédicament, le tofacitinib est associé à un rapport cout/utilité différentiel respectif de 8 897 \$, de 145 184 \$ et de 118 387 \$ l'AVAQ gagnée. Selon le fabricant, le tofacitinib coûte moins cher et produit plus d'AVAQ (c.-à-d. option dominante) que le vedolizumab, l'infliximab et le golimumab dans cette population mixte.

Voici les principales limites de l'analyse économique présentée par le fabricant, relevées par l'ACMTS :

- L'effet thérapeutique comparatif du tofacitinib et des comparateurs pertinents, en particulier durant la phase d'entretien, est incertain en raison des limites cernées par les examinateurs cliniques de l'ACMTS dans les études sur le tofacitinib et la CTI soumise par le fabricant.
- La modélisation de la séquence des traitements chez les patients jamais traités par un médicament biologique a un biais favorable au tofacitinib, car le traitement de deuxième intention est différent pour ce qui est du tofacitinib et des comparateurs.
- La valeur d'utilité de l'état de santé après la colectomie est plus basse que celle de l'état de santé de la colite ulcéreuse évolutive, ce qui ne semble pas approprié (pas de validité apparente).
- Le risque d'évènements indésirables n'est appliqué qu'à la phase d'induction de huit semaines, alors que des données probantes issues d'études sur le traitement d'entretien illustrent que des évènements indésirables se produisent durant cette phase.

L'ACMTS a effectué des analyses distinctes pour les patients jamais traités par un médicament biologique et les patients traités déjà par un médicament biologique. Pour ce qui est des premiers, le traitement classique représente l'option thérapeutique optimale lorsque le décideur est prêt à payer moins que 166 608 \$ l'AVAQ, alors que l'infliximab biosimilaire est l'option optimale lorsque le décideur est prêt à payer plus que 166 608 \$ l'AVAQ. Le tofacitinib est dominé par l'infliximab biosimilaire (c.-à-d. il est plus coûteux et produit moins d'AVAQ que l'infliximab biosimilaire). Pour ce qui est des patients traités déjà par un médicament biologique, le traitement classique constitue l'option thérapeutique optimale si le décideur entend payer moins de 143 710 \$ l'AVAQ, tandis que le tofacitinib représente l'option optimale si le décideur est prêt à payer plus que 143 710 \$ l'AVAQ. Pour que le tofacitinib soit l'option optimale dans la population traitée déjà par un médicament biologique et dans la population jamais traitée par un médicament biologique à une disposition à payer 50 000 \$ pour une AVAQ gagnée, son prix devrait baisser dans une proportion respective de 44 % et de 74 %. Dans ses analyses, l'ACMTS n'a pu pallier plusieurs limites importantes, notamment celles ayant trait à l'efficacité du traitement et à la durée de l'effet thérapeutique, de sorte que la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats de l'évaluation économique.

## 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 21 novembre 2018

### Absences

Aucune



## Conflits d'intérêts

Aucun

## Réunion du 20 février 2019

### Absences

Aucune

## Conflits d'intérêts

Aucun