

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

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

### **Upadacitinib (Rinvoq — AbbVie)**

Indication : le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave chez l'adulte qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate.

### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de l'upadacitinib en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate ou un autre antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) synthétique classique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive modérée à grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

### **Conditions de remboursement**

#### **Critères d'instauration**

1. Chez l'adulte atteint de PR évolutive modérée à grave traitée par un ou des ARMM à une dose stable, qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate.
2. L'upadacitinib ne devrait pas être utilisé avec un ARMM biologique (ARMMb) ou un inhibiteur des Janus kinases.

#### **Critère d'arrêt**

1. Arrêt du traitement en l'absence de réponse en 12 semaines. La réponse thérapeutique s'entend d'une amélioration minimale de 20 % selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR).

#### **Conditions de prescription**

1. Le médicament est prescrit par un rhumatologue.
2. La dose quotidienne d'upadacitinib ne devrait pas dépasser 15 mg.

#### **Condition relative au prix**

1. Le coût de l'upadacitinib pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'ARMMb ou l'ARMM synthétique ciblé le moins cher remboursé dans le traitement de la PR modérée à grave.

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

Version : 1.0

Date de publication : Février 2020

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, 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 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.

## UPADACITINIB (Rinvoq — AbbVie)

Indication : le traitement de la polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée à grave chez l'adulte qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate. L'upadacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate ou un autre antirhumatismal modificateur de la maladie non biologique.

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'upadacitinib en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate ou un autre antirhumatismal modificateur de la maladie synthétique classique (ARMMsc) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive modérée à grave chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous.

### Conditions de remboursement

#### Critères d'instauration

1. Chez l'adulte atteint de PR évolutive modérée à grave traitée par des ARMM à une dose stable, qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate.
2. L'upadacitinib ne devrait pas être utilisé en combinaison avec un ARMM biologique (ARMMb) ou un inhibiteur de Janus kinases (JAK).

#### Critère d'arrêt

1. Arrêt du traitement en l'absence de réponse en 12 semaines. La réponse thérapeutique s'entend d'une amélioration minimale de 20 % selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR).

#### Conditions de prescription

1. Le médicament est prescrit par un rhumatologue.
2. La dose quotidienne d'upadacitinib ne devrait pas dépasser 15 mg.

#### Condition relative au prix

1. Le coût de l'upadacitinib pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'ARMMb ou l'ARMM synthétique ciblé le moins cher remboursé dans le traitement de la PR modérée à grave.

### Motifs de la recommandation

1. Dans trois essais comparatifs randomisés (ECR) à double insu (COMPARE, NEXT et BEYOND), le pourcentage de patients manifestant une réponse ACR20 en 12 semaines est statistiquement plus grand dans le groupe de l'upadacitinib que dans le groupe du placebo : 70,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 67,0 à 74,0) pour l'upadacitinib et 36,4 % (IC à 95 % de 32,7 à 40,1) pour le placebo dans l'étude COMPARE; 63,8 % (IC à 95 % de 57,5 à 70,1) pour l'upadacitinib et 35,7 % (IC à 95 % de 29,4 à 42,1) pour le placebo dans l'étude NEXT; 64,6 % (IC à 95 % de 57,3 à 72,0) pour l'upadacitinib et 28,4 % (IC à 95 % de 21,6 à 35,2) pour le placebo dans l'étude BEYOND. Dans l'ECR à double insu MONOTHERAPY, le pourcentage de patients manifestant une réponse ACR20 en 14 semaines est statistiquement plus grand dans le groupe de l'upadacitinib que dans le groupe du méthotrexate : 67,7 % (IC à 95 % de 61,5 à 74,0) pour l'upadacitinib et 41,2 % (IC à 95 % de 34,6 à 47,8) pour le méthotrexate. Dans ces quatre essais, l'ampleur de l'amélioration mesurée selon les indices Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) et Disease Activity Scale-28 and C-reactive protein (DAS28-CRP) est statistiquement plus grande avec l'upadacitinib qu'avec le placebo ou le méthotrexate. Les patients de l'essai COMPARE ont le méthotrexate comme traitement de fond, alors que les patients des essais NEXT et BEYOND ont un ARMMsc comme traitement de fond.
2. Dans l'ECR à double insu COMPARE, le pourcentage de patients manifestant une réponse ACR50 en 12 semaines est statistiquement plus grand dans le groupe de l'upadacitinib que dans le groupe de l'adalimumab : 45,2 % (IC à 95 % de 41,3 à 49,0) contre 29,1 % (IC à 95 % de 24,1 à 24,0). De plus, l'upadacitinib se révèle statistiquement supérieur à l'adalimumab pour ce qui est de l'indice HAQ-DI (différence entre les moyennes des moindres carrés de  $-0,11$  [IC à 95 % de  $-0,184$  à  $-0,036$ ]), mais la différence entre les traitements n'a pas de portée clinique.
3. L'adalimumab est le seul ARMMb avec lequel l'upadacitinib a été comparé directement. Les limites que comporte la comparaison de traitements indirecte (CTI) soumise par le promoteur font obstacle à toute conclusion au sujet de l'efficacité clinique comparative de l'upadacitinib et d'autres ARMMb ou ARMM synthétiques ciblés utilisés dans le traitement de la PR

modérée ou grave au Canada. Peu de données justifient que l'upadacitinib soit plus coûteux que l'option thérapeutique de rechange la moins chère.

4. Au prix indiqué par le promoteur, l'upadacitinib n'est pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Au vu de l'incertitude quant à l'efficacité de l'upadacitinib par rapport à celle d'autres ARMMb ou d'ARMM synthétiques ciblés et des limites du modèle d'analyse coût/utilité, les données probantes, insuffisantes, ne permettent pas de justifier que l'upadacitinib soit plus coûteux que l'ARMMb ou l'ARMM synthétique ciblé le moins cher remboursé dans le traitement de la PR modérée à grave.

## Points de discussion

1. L'upadacitinib est le troisième inhibiteur JAK à faire son entrée sur le marché canadien, après le tofacitinib et le baricitinib. Aucune donnée probante issue d'une comparaison directe ne vient soutenir que l'upadacitinib est plus avantageux sur le plan clinique que le baricitinib ou le tofacitinib. Les CTI évaluées par l'ACMTS n'établissent pas de différence significative entre l'upadacitinib, le baricitinib ou le tofacitinib quant aux réponses ACR.
2. Le CCEM relève des limites dans la CTI soumise par le promoteur. [REDACTED].
3. Aucune donnée probante ne démontre l'efficacité de l'upadacitinib chez des patients traités auparavant par un autre inhibiteur JAK. Pour tous les essais cliniques retenus, le traitement antérieur par un inhibiteur JAK est un critère d'exclusion. Il s'agit là d'une importante lacune des données probantes étant donné que l'upadacitinib est indiqué en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au méthotrexate.

## Contexte

L'upadacitinib est indiqué dans le traitement de la PR évolutive modérée ou grave chez l'adulte qui manifeste une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate. C'est un inhibiteur JAK qui module la voie de signalisation au point des Janus kinases, bloquant la phosphorylation et l'activation des signaux transducteurs et activateurs de la transcription. Il est offert en comprimés à libération prolongée à administrer par la voie orale; la posologie recommandée par Santé Canada est de 15 mg une fois par jour, avec ou sans aliments.

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

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

## Résumé des observations de patients

L'ACMTS a reçu deux exposés de groupes de défense des patients : un exposé commun de Canadian Arthritis Patient Alliance (CAPA) et de la Société de l'arthrite (SA), et un exposé d'Arthritis Consumer Experts. Dans les deux cas, l'information sur le point de vue des patients provient de sondages en ligne. CAPA et la SA, avec l'aide du promoteur, ont sollicité le groupe de patients ayant participé aux essais sur l'upadacitinib. Ils ont reçu 51 réponses, dont une d'un patient recruté dans l'un des essais, alors que Arthritis Consumer Experts a obtenu les commentaires de six patients. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les patients déplorent le peu d'effet sur la douleur et la fatigue, les symptômes les plus dévastateurs pour la qualité de vie, de la plupart des médicaments de la vaste gamme offerte à l'heure actuelle. Une amélioration sur ces plans augmenterait la capacité à occuper un emploi, à accomplir les activités de la vie quotidienne et à remplir les obligations familiales.
- Les patients doivent passer par de multiples médicaments ou combinaisons de plusieurs médicaments avant de trouver ce qui est efficace pour eux et quand ils ont trouvé, ils doivent s'attendre à la possibilité que le traitement perde son efficacité tôt ou tard et à devoir recommencer la quête d'un traitement efficace. En outre, les effets secondaires des traitements existants sont une préoccupation importante.

- De l'avis de la plupart des patients, l'upadacitinib représente non seulement une autre option de traitement de la PR, mais également la possibilité d'une efficacité accrue, en particulier pour ce qui est de l'enflure et de la douleur articulaires, ce qui se traduirait par une amélioration de leur qualité de vie. La facilité d'administration est également vue comme un avantage de l'upadacitinib par rapport aux perfusions ou aux injections, douloureuses et chronophages. Un patient traité par l'upadacitinib qualifie son expérience de positive.

## Essais cliniques

La revue systématique couvre cinq ECR pivots, multinationaux et à double insu : COMPARE, NEXT, BEYOND, MONOTHERAPY et EARLY. Les participants de l'étude EARLY n'ont jamais été traités auparavant, ce qui ne cadre pas avec l'usage autorisé par Santé Canada.

Toutes les autres études ont recruté des adultes atteints de PR dont les symptômes ne sont pas suffisamment maîtrisés par un ARMM. Dans l'étude COMPARE (N = 1 629), les patients toujours symptomatiques malgré le méthotrexate sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1:2 dans les groupes de l'upadacitinib à la dose de 15 mg une fois par jour, de l'adalimumab à la dose de 40 mg par injection toutes les deux semaines et du placebo. Dans l'étude NEXT (N = 661), les patients dont la maladie est mal maîtrisée par un ARMMsc (réponse insuffisante [RI] à un ARMMsc [RI-ARMMsc]) sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'upadacitinib à la dose de 15 mg une fois par jour, de l'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour et du placebo. Dans l'étude BEYOND (N = 499), les patients atteints de PR mal maîtrisée par un ARMMb (RI-ARMMb) sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'upadacitinib à la dose de 15 mg une fois par jour, de l'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour et du placebo. Dans l'étude MONOTHRAPY, les patients traités antérieurement par un ARMMsc sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'upadacitinib à la dose de 15 mg une fois par jour, de l'upadacitinib à la dose de 30 mg une fois par jour ou du méthotrexate (à la dose stable déjà établie). Les patients de l'étude COMPARE reçoivent du méthotrexate en tant que traitement de fond, alors que les patients des études NEXT et BEYOND reçoivent un ARMMsc comme traitement de fond. Les patients de l'étude MONOTHERAPY n'ont pas de traitement de fond.

La principale limite des données probantes examinées tient à l'absence de comparaison directe avec des ARMMb (autre l'adalimumab) et inhibiteurs JAK.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS a précisé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est penché sur la réponse ACR, l'indice d'invalidité HAQ-DI, l'indice d'activité de la maladie et de dosage de la protéine C réactive (DAS28-CRP) et le score de Sharp modifié. Le principal critère d'évaluation dans les essais COMPARE, NEXT et BEYOND est la proportion de patients manifestant une réponse ACR20 en 12 semaines; le principal critère d'évaluation dans l'essai MONOTHERAPY est la réponse ACR20 en 14 semaines.

- Le critère ACR est une mesure mixte de l'amélioration du nombre d'articulations enflées et endolories et de trois autres aspects sur cinq : évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, évaluation globale de l'activité de la maladie par le médecin, évaluation de la douleur par le patient, questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ) et taux de protéine C réactive (CRP) ou vitesse de sédimentation érythrocytaire. Les réponses ACR20, ACR50 et ACR70 correspondent à une amélioration minimale respective de 20 %, 50 % et 70 %.
- La variation de l'indice DAS28-CRP du début de l'étude à la semaine 12 (semaine 14 dans l'essai MONOTHERAPY) est un critère d'évaluation secondaire dans toutes les études. Cet indice représente l'état de 28 articulations des mains, des poignets, des coudes, des épaules et des genoux. Il indique le degré absolu d'activité de la maladie. Le score égal ou supérieur à 5,1 illustre une grande activité de la maladie, alors que le score inférieur à 3,2 est évocateur d'une faible activité et que le score inférieur à 2,6 indique la rémission.
- La variation du score HAQ-DI en 12 semaines (14 semaines dans l'essai MONOTHERAPY) constitue un critère d'évaluation secondaire dans toutes les études. Le questionnaire HAQ complet porte sur cinq dimensions génériques de la santé centrées sur le patient : éviter l'incapacité, être libre de douleur ou de gêne, éviter les effets indésirables du traitement, tenir les couts du traitement le plus bas possible et retarder le décès, tandis que le module HAQ-DI est le volet sur l'incapacité du questionnaire HAQ. Le module comprend 20 questions dans huit catégories pour évaluer l'état physique fonctionnel du patient : se vêtir, se lever, manger, marcher, soins d'hygiène, portée, préhension et activités courantes. Dans chaque catégorie, le patient rend compte de la difficulté qu'il éprouve à accomplir des activités précises; sa réponse est notée sur une échelle allant de 0 (aucune

difficulté) à 3 (incapable de l'accomplir). La différence minimale d'importance clinique la plus souvent citée est 0,22; toutefois, des valeurs inférieures ont été rapportées.

- La variation du score de Sharp modifié dans la période à l'étude est un critère d'évaluation radiographique secondaire dans l'essai COMPARE. Ce critère est évalué par un comité central formé de deux médecins compétents ou radiologistes qui ne connaissent pas le lieu, le participant, l'affectation des traitements, la séquence temporelle ou la réponse clinique. Le score rend compte de l'érosion osseuse à 16 articulations des mains et des poignets (notée de zéro à cinq) et à six articulations des pieds (notée de zéro à dix) et du pincement articulaire dans 15 zones des mains et des poignets (noté de zéro à quatre) et six zones des pieds (noté aussi de zéro à quatre). Le score d'érosion maximal est de 160 pour les mains et les poignets et de 120 pour les pieds, alors que le score maximal de pincement articulaire est de 120 pour les mains et de 48 pour les pieds.

## Efficacité

Dans l'étude COMPARE, le taux de réponse ACR20 en 12 semaines, principal critère d'évaluation, va comme suit : 70,5 % (IC à 95 % de 67,0 à 74,0) chez les patients traités par l'upadacitinib et 36,4 % (IC à 95 % de 32,7 à 40,1) chez les patients prenant un placebo; la différence de taux est de 34,1 (IC à 95 % de 29,0 à 39,2). Toujours dans cette étude, la comparaison avec l'adalimumab sur le plan du taux de réponse ACR50 en 12 semaines s'établit comme suit : 45,2 % (IC à 95 % de 41,3 à 49,0) chez les patients traités par l'upadacitinib et 29,1 % (IC à 95 % de 24,1 à 34,0) chez les patients traités par l'adalimumab; la différence de taux est de 16,1 (IC à 95 % de 9,9 à 22,3). Dans l'étude NEXT, le taux de réponse ACR20 en 12 semaines, principal critère d'évaluation, va comme suit : 63,8 % (IC à 95 % de 57,5 à 70,1) chez les patients traités par l'upadacitinib et 35,7 % (IC à 95 % de 29,4 à 42,1) chez les patients prenant un placebo; la différence de taux est de 28,1 (IC à 95 % de 19,1 à 37,0). Dans l'étude BEYOND, le taux de réponse ACR20 en 12 semaines, principal critère d'évaluation, va comme suit : 64,6 % (IC à 95 % de 57,3 à 72,0) chez les patients traités par l'upadacitinib et 28,4 % (IC à 95 % de 21,6 à 35,2) chez les patients prenant un placebo; la différence de taux est de 36,2 (IC à 95 % de 26,2 à 46,2). Dans l'étude MONOTHERAPY, le taux de réponse ACR20 en 14 semaines, principal critère d'évaluation, va comme suit : 67,7 % (IC à 95 % de 61,5 à 74,0) chez les patients traités par l'upadacitinib et 41,2 % (IC à 95 % de 34,6 à 47,8) chez les patients traités par le méthotrexate; la différence de taux est de 26,5 (IC à 95 % de 17,5 à 35,6).

L'indice d'invalidité HAQ-DI est un critère d'évaluation secondaire dans toutes les études. Après 12 semaines (14 dans l'essai MONOTHERAPY), la différence entre les résultats dans le groupe de l'upadacitinib à la dose de 15 mg et ceux dans le groupe du placebo ou du méthotrexate est statistiquement plus grande que la différence minimale d'importance clinique de 0,22, et ce, dans toutes les études. Plus précisément, la différence moyenne entre l'upadacitinib et le placebo est de -1,33 (IC à 95 % de -1,47 à -1,19) dans l'étude COMPARE, de -1,18 (IC à 95 % de -1,420 à -0,939) dans l'étude NEXT et de -1,29 (IC à 95 % de -1,574 à -1,008) dans l'étude BEYOND. Dans l'étude MONOTHERAPY, la différence moyenne entre l'upadacitinib et le méthotrexate est de -1,08 (IC à 95 % de -1,319 à -0,848), alors que dans l'étude COMPARE, la différence moyenne entre l'upadacitinib et l'adalimumab est de -0,47 (IC à 95 % de -0,638 à -0,295).

L'indice DAS28-CRP est un critère d'évaluation secondaire dans toutes les études. La différence moyenne entre les résultats dans le groupe de l'upadacitinib à la dose de 15 mg et ceux dans le groupe du placebo ou du méthotrexate est statistiquement significative dans toutes les études. Plus précisément, la différence moyenne entre l'upadacitinib et le placebo est de -0,31 (IC à 95 % de -0,372 à -0,253) dans l'étude COMPARE, de -0,33 (IC à 95 % de -0,432 à -0,236) dans l'étude NEXT et de -0,22 (IC à 95 % de -0,343 à -0,100) dans l'étude BEYOND. Dans l'étude MONOTHERAPY, la différence moyenne entre l'upadacitinib et le méthotrexate est de -0,33 (IC à 95 % de -0,431 à -0,220), alors que dans l'étude COMPARE, la différence moyenne entre l'upadacitinib et l'adalimumab est de -0,11 (IC à 95 % de -0,184 à -0,036); toutefois, cette comparaison est hors du plan d'analyse statistique hiérarchique.

L'étude COMPARE évalue le score de Sharp modifié, critère secondaire, à la semaine 24 par une analyse de la réponse thérapeutique où celle-ci désigne l'absence de variation du score de Sharp modifié. La différence moyenne entre l'upadacitinib et le placebo est statistiquement significative et favorable au premier, et le taux de réponse chez les patients traités par l'upadacitinib est statistiquement plus élevé que celui dans le groupe du placebo (différence de taux de 7,5 [IC à 95 % de 3,0 à 12,1]).

## Effets néfastes (innocuité)

Dans l'étude COMPARE, 64,2 % des patients traités par l'upadacitinib, 60,2 % des patients traités par l'adalimumab et 53,2 % des patients recevant un placebo ont subi un évènement indésirable. Dans l'étude MONOTHERAPY, ces pourcentages sont de 47,5 % dans le groupe de l'upadacitinib et de 47,2 % dans le groupe du placebo. Dans l'étude NEXT, ils sont 56,6 % dans le groupe de l'upadacitinib et 48,9 % dans le groupe du placebo à subir un évènement indésirable, alors que dans l'étude BEYOND, ces pourcentages sont respectivement de 55,5 % et de 56,2 %. Les infections des voies respiratoires sont les évènements indésirables les plus fréquents dans toutes les études.

En général, moins de 5 % des patients des études subissent un évènement indésirable grave (EIG). Dans l'étude COMPARE, 3,7 % des patients traités par l'upadacitinib, 4,3 % des patients traités par l'adalimumab et 2,9 % des patients prenant un placebo en subissent un. Dans l'étude MONOTHERAPY, la proportion de patients subissant un EIG dans les groupes de l'upadacitinib et du méthotrexate est respectivement de 5,1 % et de 2,8 %. Dans l'étude NEXT, les pourcentages dans les groupes de l'upadacitinib et du placebo sont respectivement de 4,1 % et de 2,3 %, alors que dans l'étude BEYOND, ils sont respectivement de 4,9 % et de 0 %. Aucun EIG n'est le plus fréquent dans toutes les études.

D'après les données disponibles, l'incidence du zona est numériquement plus élevée dans les groupes de l'upadacitinib que dans les autres. Dans l'ensemble, il n'y a pas de déséquilibre entre les groupes pour ce qui est des effets néfastes notables d'intérêt dans l'examen à l'exception de la neutropénie, plus fréquente chez les patients traités par l'upadacitinib que chez les autres dans les études COMPARE et BEYOND. Enfin, des accidents thromboemboliques surviennent chez 0,6 % des patients traités par l'upadacitinib dans l'étude à long terme.

## Comparaisons de traitements indirectes

L'ACMTS a examiné deux rapports de CTI, l'un soumis par le promoteur, l'autre relevé au cours de la recherche documentaire effectuée pour les besoins de la revue systématique. Dans les deux cas, la méthode choisie est la métaanalyse en réseau bayésienne. [REDACTED]

[REDACTED]. La CTI publiée par Song et coll. (repérée par l'ACMTS) ne compare l'upadacitinib qu'au tofacitinib.

Dans la population traitée auparavant par un ARMMsc, [REDACTED]

Song rapporte que, selon le rapport de cotes, il est plus probable que l'upadacitinib remplisse le critère d'efficacité que le tofacitinib. Cependant, l'intervalle de crédibilité est étendu et comprend la valeur nulle (rapport de cotes = 1,52; intervalle de crédibilité à 95 % de 0,64 à 3,26).

Plusieurs limites ajoutent à l'incertitude des résultats présentés dans les CTI. [REDACTED]

[REDACTED]. La CTI de Song et ses collaborateurs n'offre pas suffisamment d'information sur les caractéristiques des études retenues, les caractéristiques démographiques initiales des patients recrutés, les méthodes de combinaison des différentes voies d'administration et les différentes définitions de la réponse thérapeutique insuffisante et des résultats potentiels. En l'absence de cette information, il est impossible de se prononcer de manière éclairée au sujet de l'hétérogénéité clinique ou méthodologique.

## Cout et rapport cout/efficacité

L'upadacitinib est offert en comprimés de 15 mg au prix de 48,68 \$ le comprimé. La dose d'attaque recommandée en monothérapie ou en combinaison avec un ARMMsc est de 15 mg une fois par jour; le cout annuel du traitement revient à 17 770 \$ par patient.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité où l'upadacitinib est le traitement de la PR modérée à grave qui n'a pas répondu suffisamment à un ARMMsc ou à un ARMMb. Les comparateurs sont des ARMMsc, des ARMMb et d'autres ARMM synthétiques ciblés. L'analyse du promoteur adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel quinquennal. L'évaluation pharmacoéconomique repose sur un modèle de Markov qui comprend quatre principaux états de santé, trois déterminés en fonction de la réponse ACR et un correspondant à moins que la réponse thérapeutique minimale. Les patients qui ne répondent pas suffisamment au traitement ou qui cessent le traitement pour cause d'EIG peuvent recevoir un traitement subséquent; les patients qui ne répondent pas au traitement subséquent reçoivent le traitement symptomatique optimal (TSO). Les données sur les réponses ACR aux divers traitements en 12 et 24 semaines proviennent d'une CTI commandée par le promoteur. Dans l'analyse de référence du promoteur, l'upadacitinib combiné avec un ARMMsc représente l'option de traitement préférable dans la population RI-ARMMsc si le décideur est disposé à payer plus de 107 659 \$ pour une AVAQ gagnée; l'upadacitinib en monothérapie fait l'objet d'une dominance généralisée par l'étanercept combiné avec un ARMMsc à l'upadacitinib combiné avec un ARMMsc. Dans la population RI-ARMMb, l'upadacitinib combiné avec un ARMMsc est l'option privilégiée si le décideur est prêt à payer de 104 193 \$ à 303 516 \$ pour une AVAQ gagnée.

Voici les principales limites relevées par l'ACMTS :

- Les estimations de l'efficacité comparative provenant de la CTI présentée par le promoteur sont incertaines, notamment dans la population RI-ARMMb où il y a une grande variation statistique.
- L'hypothèse simplificatrice des traitements subséquents ne correspond pas à la pratique clinique canadienne et, selon le clinicien expert, la majorité des patients recevrait plus de deux ARMMb ou ARRM synthétiques ciblés avant d'en arriver au TSO.
- Le promoteur surestime le cout du TSO en vertu de l'hypothèse selon laquelle les patients recevraient avant un ARMMb ou un ARMM synthétique ciblé qui procureraient l'effet thérapeutique optimal, ce qui ne correspond pas à la pratique clinique.

Dans son analyse de référence, l'ACMTS modifie les couts de base des médicaments, les données sur la mortalité et les ressources utilisées; l'Agence incorpore les taux de mortalité liée à la PR, utilise le cout des ARMMsc pour le TSO, élimine le cout d'administration des traitements, tient pour acquis que les traitements subséquents sont d'efficacité égale, que les patients qui ne répondent pas au traitement et que ceux qui cessent le traitement reviennent à l'indice HAQ initial et applique une mise en correspondance non linéaire entre le HAQ et le questionnaire EuroQol 5-Dimensions.

Les résultats de l'analyse de l'ACMTS concordent avec ceux de l'analyse de référence du promoteur en ce qu'ils indiquent que l'upadacitinib en monothérapie ou en combinaison avec un ARMMsc n'est pas rentable selon les seuils de disposition à payer usuels. Le prix du médicament devrait diminuer de 50 % à 60 % dans la population RI-ARMMsc et de 60 % à 70 % dans la population RI-ARMMb pour que son emploi en combinaison avec un ARMMsc soit considéré comme étant rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Si l'ARMMsc en monothérapie est exclu en tant que comparateur, le prix devrait être réduit de 30 % à 35 % pour que l'upadacitinib en monothérapie ou en combinaison avec un ARMMsc soit rentable dans la population RI-ARMMsc, et de 5 % pour que l'upadacitinib en combinaison avec un ARMMsc soit rentable dans la population RI-ARMMb.

L'ACMTS n'a pu pallier plusieurs limites, surtout celle tenant à l'impossibilité d'étudier le rapport cout/efficacité en fonction de la gravité de la maladie et d'un horizon temporel à long terme (plus long que cinq ans). Le rapport cout/efficacité de l'upadacitinib devrait être vu à la lumière de ces limites.

## Membres du CCEM

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

## Réunion du 20 novembre 2019

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun