

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

USTÉKINUMAB (STELARA/STELARA I.V. — JANSSEN)

Indication : Comme traitement de la colite ulcéreuse (CU) évolutive modérée à grave chez l'adulte.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ustékinumab dans le traitement de la CU évolutive modérée à grave chez les adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique ou à un traitement par un médicament biologique ou qui ont des contreindications médicales à ces traitements, uniquement si les conditions qui suivent sont réunies.

Conditions de remboursement

Critère de renouvellement

Une réponse clinique au traitement d'induction par l'ustékinumab doit être obtenue en huit semaines pour donner droit au remboursement du médicament dans le cadre d'un traitement d'entretien.

Condition de prescription

Seuls les gastroentérologues devraient prescrire l'ustékinumab dans le traitement de la CU.

Condition relative au prix

Pour le régime d'assurance médicaments, le coût du traitement par l'ustékinumab ne devrait pas dépasser celui du traitement de la CU par le médicament biologique le moins cher actuellement remboursé.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Juillet 2020
Longueur du rapport :	10 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.

USTÉKINUMAB (STELARA/STELARA I.V. — JANSSEN)

Indication : Comme traitement de la colite ulcéreuse (CU) évolutive modérée à grave chez l'adulte.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ustékinumab dans le traitement de la CU évolutive modérée à grave chez les adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique ou à un traitement par un médicament biologique ou qui ont des contreindications médicales à ces traitements, uniquement si les conditions qui suivent sont réunies.

Conditions de remboursement

Critère de renouvellement

Une réponse clinique au traitement d'induction par l'ustékinumab doit être obtenue en huit semaines pour donner droit au remboursement du médicament dans le cadre d'un traitement d'entretien.

Condition de prescription

Seuls les gastroentérologues devraient prescrire l'ustékinumab dans le traitement de la CU.

Condition relative au prix

Pour le régime d'assurance médicaments, le coût du traitement par l'ustékinumab ne devrait pas dépasser celui du traitement de la CU par le médicament biologique le moins cher actuellement remboursé.

Motifs de la recommandation

1. Les résultats d'un seul essai clinique randomisé (ECR) à deux phases, l'étude UNIFI, montrent que l'ustékinumab est plus efficace que le placebo pour induire (à huit semaines) et maintenir (pendant une période supplémentaire de 44 semaines) une rémission clinique de la CU, y compris une rémission sans corticostéroïdes et une guérison endoscopique.
2. Le manque de comparaisons directes et les limites de la métaanalyse en réseau (MR) transmise par le promoteur empêchent de tirer de conclusions quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ustékinumab et d'autres traitements de la CU. Le CCEM ne peut donc établir si l'ustékinumab a une utilité clinique pertinente par rapport aux médicaments biologiques et aux inhibiteurs des Janus kinases, qui font actuellement l'objet d'un remboursement dans l'indication de CU.
3. En se basant sur les prix accessibles au public, le coût annuel du biosimilaire de l'infliximab (le médicament biologique le moins cher pour l'indication en question) est de 15 776 \$ pour la première année et de 13 804 \$ pour les années suivantes. Compte tenu de l'incertitude liée à l'efficacité clinique de l'ustékinumab par rapport aux autres médicaments biologiques et des limites de l'analyse coût/utilité, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcoût pour le traitement de la CU modérée à grave par rapport au médicament biologique remboursé le moins cher. En outre, l'administration d'une dose supplémentaire d'ustékinumab, qui s'avère parfois nécessaire (chez environ 58 % des patients d'après les données de l'étude UNIFI) pour obtenir une réponse au traitement d'induction, aurait une incidence sur le rapport coût/efficacité. Les données sur l'efficacité comparative, de portée limitée, ne permettent pas d'établir l'incidence exacte de l'administration d'une dose supplémentaire.

Points de discussion

- L'ustékinumab offre une autre option thérapeutique dotée d'un mécanisme d'action différent de celui des autres traitements actuellement offerts dans la prise en charge de la CU. L'étude UNIFI apporte peu de données sur l'efficacité de ce médicament par rapport à celle d'un placebo pour ce qui est de l'induction et du maintien d'une réponse et d'une rémission cliniques chez les patients qui n'ont pas répondu à un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha ou au védolizumab.
- Le CCEM a discuté de la meilleure méthode de mesure de la réponse clinique à huit semaines; il note qu'on ne peut exiger une endoscopie à ce moment-là pour tous les patients atteints de CU qui sont traités par l'ustékinumab, du fait de la nature effractive de l'examen, des limites liées à un accès rapide et du coût des ressources en soins de santé au Canada. Même si le score Mayo

total est utilisé tout au long des essais cliniques, la nécessité d'une endoscopie pour établir ce score en fait une mesure difficile à mettre en œuvre dans la pratique en tant que critère de remboursement. Si l'on ne peut obtenir le score Mayo total, deux options sont possibles : utiliser le score Mayo partiel (pour lequel l'endoscopie n'est pas nécessaire), ou laisser la décision d'arrêter le traitement au jugement clinique du gastroentérologue, en consultation avec le patient. Comme l'étude UNIFI n'a pas privilégié le score Mayo partiel dans son plan d'analyse statistique hiérarchique, le CCEM ne peut recommander formellement son utilisation. Le Comité conclut donc que la décision de savoir si le patient obtient ou non une réponse clinique devrait relever du gastroentérologue prescripteur, en concertation avec le patient.

- Aucune conclusion définitive ne peut être établie quant aux effets à plus long terme de l'ustékinumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), la productivité et la prévention de la colectomie. La QVLS et la productivité, auxquelles les patients accordent de l'importance, ne font pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique de l'étude UNIFI; ces paramètres n'ont donc pas été corrigés pour tenir compte du risque accru d'erreur de type I. Par ailleurs, le nombre de cas de colectomie était trop faible (trois patients dans le groupe du placebo et deux patients dans le groupe combiné de l'ustékinumab) pour pouvoir tirer des conclusions à cet égard.
- Le CCEM remarque que, dans l'étude UNIFI, 101 patients n'ont pas obtenu de réponse au terme du traitement d'induction de huit semaines par l'ustékinumab, administré par voie intraveineuse à raison de 6 mg/kg, et ont reçu une seconde dose du médicament (90 mg administrés par voie sous-cutanée [s.c.]. De ces patients, 59 (58,4 %) ont obtenu une réponse à 16 semaines. Le fait d'exiger l'obtention d'une rémission clinique ou d'une réponse clinique en huit semaines de traitement n'est pas d'usage dans la pratique clinique, où les cliniciens peuvent administrer une seconde dose d'ustékinumab pour induire une réponse. Vu qu'il n'existe pas de données comparatives portant sur les patients ayant manifesté une réponse tardive, on ne peut faire de parallèle entre l'ustékinumab et d'autres médicaments biologiques ou les inhibiteurs des Janus kinases.
- Les limites de la MR soumise à l'examen comprennent l'incertitude associée aux estimations de l'effet du traitement attribuable à l'hétérogénéité, à la non-transitivité et à l'incertitude qu'entraînent les nombreuses hypothèses utilisées dans la méthode d'imputation (visant à simuler un plan de traitement continu dans le but d'obtenir des estimations regroupées de l'effet), et à la précision surestimée des comparaisons rapportées, en particulier en ce qui concerne les résultats à un an. Par ailleurs, la MR n'effectue pas de comparaison des événements indésirables. L'hétérogénéité observée est attribuable à des différences dans les plans des études portant sur la phase d'administration du traitement d'entretien. Aucune évaluation statistique formelle de l'hétérogénéité globale ni des éléments incohérents de la MR n'est présentée. En outre, les variations observées entre les études relativement aux estimations de l'effet placebo (dus probablement à la subjectivité du calcul du score Mayo), de même que les violations possibles des hypothèses de transitivité dans le cadre de la MR, renforcent les préoccupations liées à l'hétérogénéité. Le recours à des voies, des posologies ou des schémas d'administration différents peut aussi contribuer aux estimations variables de l'effet placebo. Les études individuelles comportent un risque modéré de biais (par exemple, un manque de clarté concernant le processus de répartition aléatoire et l'insu, le déséquilibre dans les taux d'abandon et l'absence d'analyse en intention de traiter). Ces limites ne permettent pas de tirer des conclusions concrètes quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ustékinumab en tant que traitement d'entretien de la CU.

Contexte

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal humain qui agit sur les voies de signalisation des interleukines participant à la pathogenèse de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) et d'autres affections associées à une immunomodulation. Santé Canada a autorisé sa mise en marché dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave, du rhumatisme psoriasique évolutif et de la maladie de Crohn chez l'adulte. L'indication visée par le présent examen est la CU évolutive modérée à grave chez l'adulte qui a présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement classique ou à un traitement par un médicament biologique ou qui a des contre-indications médicales à ces traitements. La posologie recommandée de l'ustékinumab dans le traitement de la CU est d'une injection intraveineuse (i.v.) unique basée sur le poids corporel (environ 6 mg/kg), suivie d'une injection sous-cutanée (s.c.) de 90 mg huit semaines plus tard, puis toutes les huit semaines par la suite. La monographie du produit fournit également les recommandations suivantes :

- Chez certains patients, tels que ceux ayant une faible atteinte inflammatoire, l'administration d'une seule dose d'ustékinumab par voie i.v. suivie d'une dose de 90 mg par voie s.c. huit semaines après, puis toutes les 12 semaines, peut être envisagée, à la discrétion du médecin traitant. En cas de réponse insatisfaisante, la fréquence des doses doit être ajustée à une administration toutes les huit semaines.
- Il faut envisager de suspendre le traitement chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique 16 semaines après l'administration de la dose d'induction par voie i.v.
- Les immunomodulateurs ou les corticostéroïdes peuvent être maintenus durant le traitement par l'ustékinumab. Chez les patients ayant obtenu une réponse au traitement par l'ustékinumab, la corticothérapie peut être réduite ou arrêtée conformément aux normes de soins en vigueur.

Historique de l'examen du médicament

L'ustékinumab a fait l'objet d'examen antérieurs visant le remboursement dans les indications suivantes :

- Le psoriasis en plaques chronique modéré à grave chez l'adulte qui est candidat à un traitement à action générale ou à la photothérapie – le CCEM recommande le remboursement de l'ustékinumab, seul ou en association avec le méthotrexate, dans les cas de maladie évolutive (20 mai 2009);
- L'arthrite psoriasique – le CCEM ne recommande pas le remboursement du médicament au prix indiqué (17 septembre 2014);
- La maladie de Crohn évolutive modérée à grave chez l'adulte qui a présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha, ou qui a présenté une réponse insatisfaisante, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes – le CCEM recommande le remboursement de l'ustékinumab (15 février 2017).

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a pris en considération l'information suivante préparée par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'ustékinumab, un résumé et une critique d'une comparaison indirecte fournie par le promoteur et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de la colite ulcéreuse, 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

Deux groupes de patients, Crohn et Colite Canada et la Société gastro-intestinale, ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS au sujet de ce médicament. Les points de vue des patients ont été obtenus par divers moyens, tels que des enquêtes et des entrevues. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les deux groupes décrivent la CU comme une affection gastro-intestinale chronique et invalidante qui atteint principalement les personnes en âge de travailler dans leur vie quotidienne. Parmi les effets de la maladie, citons l'isolement, l'anxiété et le besoin fréquent, urgent et inconfortable d'aller à la selle.
- Souvent, les patients souhaitent pouvoir disposer d'options de traitement pouvant atténuer ou éliminer leurs symptômes, mais également leur permettre de continuer à travailler, à étudier, à participer à des événements sociaux et à exécuter les tâches quotidiennes de base.
- Les deux groupes de patients mentionnent le fait que beaucoup des traitements actuels ont d'importants effets indésirables dus à leur prise à long terme (p. ex., les glucocorticoïdes), et ajoutent qu'ils ont besoin de nouvelles options efficaces pour obtenir une cicatrisation de la muqueuse et le soulagement des symptômes inconfortables.
- Les patients préfèrent les médicaments dont l'administration est commode et facile.
- Comme la réponse au traitement diffère d'un patient à un autre, il est impératif d'avoir à disposition une variété d'options.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un ECR à double insu, l'étude UNIFI, qui comporte une phase d'induction de huit semaines et une phase d'entretien de 44 semaines. La phase d'induction a admis 961 patients répartis au hasard dans l'un des trois groupes suivants : placebo administré par voie i.v. (n = 319), ustékinumab administré par voie i.v. (posologie basée sur le poids de 6 mg/kg environ; n = 322) ou ustékinumab administré par voie i.v. à une dose de 130 mg (n = 320). Seule la posologie basée sur le poids est approuvée par Santé Canada et s'avère pertinente dans le cadre de cette revue. Tous les patients ont reçu une seule dose du traitement auquel ils avaient été assignés. L'obtention d'une rémission clinique, définie par le score Mayo total, a été évaluée huit semaines après la répartition au hasard. Deux définitions de la rémission clinique ont été utilisées pour tous les patients, sans égard à leur emplacement géographique, afin de tenir compte des préférences en matière de réglementation en usage aux États-Unis et hors des États-Unis. Les patients qui n'avaient pas atteint la rémission clinique au terme de huit semaines ont reçu une dose supplémentaire d'ustékinumab, soit 90 mg par injection s.c. s'ils avaient reçu l'ustékinumab initialement (quelle que soit la dose), soit une dose de 6 mg/kg par voie i.v. s'ils avaient reçu le placebo en premier. Les sujets répartis dans les groupes

ayant reçu le traitement d'induction par l'ustékinumab (quelle que soit la dose) et qui y avaient répondu au bout de huit semaines étaient admissibles à la phase d'entretien de l'étude; ceux répartis dans le groupe du placebo pendant la phase d'induction et qui n'avaient pas répondu après huit semaines, mais qui, après 16 semaines, avaient répondu à l'ustékinumab à 6 mg/kg administré par voie i.v. à la huitième semaine, pouvaient également passer à la phase d'entretien. Ces groupes de patients formaient la population à répartition aléatoire de la phase d'entretien. Les patients dans les groupes ayant reçu le traitement d'induction par l'ustékinumab et qui avaient obtenu une réponse à 16 semaines, mais pas à huit (réponse qualifiée de tardive) pouvaient poursuivre le traitement d'entretien par l'ustékinumab, à raison de 90 mg par voie s.c. toutes les huit semaines. Au même moment, les patients du groupe placebo qui avaient obtenu une rémission clinique poursuivaient le placebo jusqu'à la fin de la phase d'entretien (44 semaines). Ces patients ont été regroupés dans la population sans répartition aléatoire de la phase d'entretien. Enfin, les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse à l'ustékinumab à huit et 16 semaines ont été exclus de la phase d'entretien et suivis sur le plan de l'innocuité pendant 44 semaines.

Dans l'ensemble, l'étude UNIFI comporte un faible risque de biais, sans limites tenant au processus de répartition aléatoire, à l'insu, aux différences dans les caractéristiques de départ, ou à l'évaluation des résultats ou des taux d'attrition tout au long des deux phases. En ce qui concerne la validité externe de l'étude, le nombre de patients (59 sur 101; 58,4 %) qui n'ont pas obtenu de réponse initiale au traitement d'induction par l'ustékinumab à 6 mg/kg par voie i.v. à huit semaines, et qui ont reçu une seconde dose d'ustékinumab (90 mg par voie s.c.), à laquelle ils ont répondu au terme de 16 semaines constitue une préoccupation.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- Rémission clinique : définie aux États-Unis par un nombre absolu de trois selles ou moins, un sous-score de rectorragie de 0 et un sous-score endoscopique du score Mayo total de 0 ou de 1; définie hors des États-Unis par un score Mayo total de deux ou plus, sans sous-score supérieur à un.
- Rémission clinique sans corticothérapie.
- Réponse clinique : définie par une diminution minimale du score Mayo total initial de 30 % et de trois points, associée à une diminution du sous-score initial de rectorragie d'au moins un point ou à un sous-score de rectorragie de 0 ou de 1.
- QVLS :
 - Le score total au questionnaire IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) : ce questionnaire évalue la QVLS chez les patients atteints d'une MII (p. ex., CU et maladie de Crohn). Une variation absolue de 30 points ou plus, ou un score supérieur d'au moins 15 points à celui obtenu avec le placebo, traduit des effets bénéfiques sur le plan clinique chez les patients atteints d'une MII.
 - Le questionnaire SF-36 (Short Form 36 Health Survey) : il s'agit d'un questionnaire générique d'évaluation de la santé rempli par le patient, qui est utilisé dans les essais cliniques pour étudier l'incidence d'une maladie chronique sur la QVLS. Il comporte également deux volets sommaires, le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental. Dans les deux volets (état physique et état mental), ainsi qu'aux sous-échelles du SF-36, une augmentation absolue de trois à cinq points constitue une différence minimale d'importance clinique (DMIC) dans diverses affections, dont la colite.
 - Le questionnaire et l'échelle visuelle analogique EuroQol à 5 dimensions : le questionnaire EuroQol 5-Dimensions 3-Levels est un instrument générique de mesure des préférences pour évaluer la QVLS dans une vaste gamme d'états de santé et de traitements, dont les MII. L'examen n'a pas relevé de données relatives à la DMIC chez les patients atteints de CU; toutefois, chez ceux atteints de MII, la DMIC était de 0,05 pour l'indice d'utilité et de 10,9 pour l'échelle visuelle analogique.
- Cicatrisation de la muqueuse : combine la guérison endoscopique (amélioration de l'apparence de la muqueuse à l'examen endoscopique, définie par un sous-score endoscopique Mayo total de 0 ou de 1) et la guérison histologique (reposant sur les caractéristiques du Score de Geboes, défini par un infiltrat de neutrophiles dans 5 % des cryptes ou moins, sans destruction des cryptes et sans érosion, ulcération, ni tissu de granulation).
- Productivité.
- Événements indésirables.

Efficacité

Dans la phase d'induction, plus de patients ont atteint une rémission clinique à huit semaines dans le groupe ayant reçu l'ustékinumab à 6 mg/kg par voie i.v. (15,5 %) que dans celui ayant reçu le placebo (5,3 %) ($p < 0,001$), d'après la définition de la rémission clinique utilisée hors des États-Unis (score Mayo de deux points ou moins et aucun sous-score supérieur à un point). Des résultats similaires ont été rapportés pour la rémission clinique selon la définition utilisée aux États-Unis (nombre absolu de selles inférieur ou égal à trois, sous-score Mayo de rectorragie de 0 et sous-score Mayo endoscopique de 0 ou de 1). Les résultats des analyses de sensibilité appuient la fiabilité de l'analyse primaire, et les résultats de celle-ci concordent avec les résultats des analyses par sous-groupes prédéfinies. Comparativement au placebo, l'utilisation de l'ustékinumab est associée à une amélioration statistiquement significative des autres critères d'évaluation de l'efficacité qui présentent un intérêt dans le cadre de cette revue, à savoir la réponse clinique à huit semaines, la guérison endoscopique, les variations décelées au questionnaire IBDQ, ainsi que la guérison de la muqueuse.

Des 961 patients assignés au hasard au groupe de l'ustékinumab ou du placebo pendant la phase sur le traitement d'induction, 783 étaient admissibles à la phase du traitement d'entretien. De ces patients, 523 ont été assignés à la population répartie au hasard (en raison de leur réponse à l'ustékinumab administré par voie i.v.), et 260 ont été assignés à la population non répartie au hasard, soit parce que leur réponse à l'ustékinumab avait été tardive, soit parce qu'ils avaient répondu au placebo seulement. Les sujets faisant partie de la population répartie au hasard fait l'objet d'une nouvelle répartition dans trois groupes recevant soit des injections s.c. d'ustékinumab à 90 mg (toutes les 12 semaines [$n = 172$ patients] ou toutes les 8 semaines [$n = 176$]) soit le placebo ($n = 175$) en traitement d'entretien. Dans la population répartie au hasard de la phase du traitement d'entretien, le pourcentage de patients en rémission clinique (selon les définitions utilisées aux États-Unis et hors des États-Unis) à 44 semaines était significativement et statistiquement plus élevé dans les groupes traités par l'ustékinumab à 90 mg par voie s.c. toutes les 12 semaines (environ 39 %) ou toutes les 8 semaines (environ 43 %), que dans celui ayant reçu le placebo (environ 24 %) (respectivement $p = 0,002$ et $p < 0,001$). Les résultats des analyses de sensibilité appuient l'analyse primaire. Les résultats des analyses par sous-groupes sont aussi conformes globalement à ceux de l'analyse primaire en ce qui a trait à la population totale. À 44 semaines, des proportions statistiquement et sensiblement plus élevées de patients dans les groupes de l'ustékinumab ont maintenu une réponse clinique, une rémission en l'absence de prise de corticostéroïdes et la guérison endoscopique, comparativement au groupe placebo. Le nombre d'évènements liés aux colectomies était trop faible (trois patients dans le groupe placebo et deux patients dans les groupes combinés de l'ustékinumab) pour pouvoir tirer des conclusions à cet égard.

Effets néfastes (innocuité)

On observe moins d'évènements indésirables (EI) graves pendant les phases d'induction et d'entretien de l'étude UNIFI avec l'ustékinumab (respectivement 3,4 % et 7,3 % dans les groupes combinés) qu'avec le placebo (respectivement 6,6 % et 9,7 %). Dans le groupe placebo, la fréquence supérieure de ces EI semble attribuable au pourcentage accru de patients rapportant la CU comme un effet indésirable, ce qui reflète sans doute le manque d'efficacité du placebo. Plus de patients ont abandonné l'étude à la phase d'entretien en raison d'un EI dans le groupe placebo (11,6 %) que dans les groupes de l'ustékinumab (5,1 %); aucun patient ne s'est retiré de la phase d'induction à cause d'un EI. Durant les 52 semaines d'exposition, on a enregistré deux décès (un cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë et un cas d'hémorragie causée par des varices œsophagiennes) et diagnostiqué sept cas de cancer (un cas de cancer de la prostate, un cas de cancer du côlon, un cas de cancer papillaire rénal, un cas de cancer du rectum et trois cas de cancer de la peau sans présence de mélanome) parmi les 825 patients traités par l'ustékinumab, mais aucun décès et un seul cas de cancer (testicules) parmi les 319 patients ayant reçu le placebo.

Comparaisons de traitements indirectes

Une revue systématique et MR transmise par le promoteur a fait l'objet de l'examen. Cette synthèse a fourni une évaluation indirecte de l'efficacité de l'ustékinumab comparativement à d'autres interventions, à savoir l'infliximab, l'adalimumab, le védolizumab, l'ustékinumab, le golimumab, le tofacitinib et le placebo. L'évaluation des effets des traitements a porté sur la rémission clinique, la réponse clinique et la cicatrisation de la muqueuse chez des patients ayant subi des échecs à un traitement biologique et non biologique, et examine également les phases d'induction et d'entretien. À la lumière des données de la MR relatives à la phase d'induction, l'ustékinumab a de meilleures chances d'entraîner une réponse clinique, une rémission clinique et une cicatrisation de la muqueuse que le placebo ou l'adalimumab (chez des patients ayant connu un échec thérapeutique aux traitements biologiques ou

non biologiques dans le cas de la réponse clinique; chez des patients ayant connu un échec aux traitements biologiques seulement dans le cas de la rémission clinique et de la cicatrisation de la muqueuse). En ce qui concerne les autres comparaisons, l'ustékinumab n'augmente ni ne diminue la probabilité de survenue de l'un de ces résultats lorsque comparé à l'infliximab, au védolizumab, au golimumab et au tofacitinib. Quant aux résultats durant la phase d'entretien, les analyses indiquent une probabilité supérieure que l'ustékinumab entraîne une réponse clinique chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement non biologique, comparativement à l'adalimumab, au golimumab, au tofacitinib et au placebo, mais pas comparativement au védolizumab; chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement biologique, l'ustékinumab s'avère supérieur au placebo. L'ustékinumab est associé à une meilleure probabilité d'obtention d'une rémission clinique comparativement au golimumab, à l'adalimumab et au placebo chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement non biologique (mais non par rapport au védolizumab, à l'infliximab ou au tofacitinib), et il s'avère seulement plus efficace que le placebo chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement biologique. Enfin, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement non biologique, l'ustékinumab a de meilleures chances d'entraîner une cicatrisation de la muqueuse que l'adalimumab, le golimumab et le placebo, sans être plus efficace que l'infliximab, le tofacitinib et le védolizumab. La MR comporte des limites tenant à l'incertitude associée aux estimations de l'effet des traitements (dues pour la plupart aux préoccupations relatives à la non-prise en compte de l'hétérogénéité), à la non-transitivité et aux nombreuses hypothèses utilisées lors du processus d'imputation, ainsi qu'à la précision surestimée des comparaisons rapportées. Elle ne présente pas non plus d'évaluation de l'innocuité comparative.

Cout et rapport cout/efficacité

L'ustékinumab se présente sous la forme d'un flacon pour perfusion i.v. contenant 130 mg de solution dans 26 ml et d'une seringue préremplie pour injection s.c. contenant 90 mg de solution par ml. La posologie recommandée est d'une seule perfusion i.v. basée sur le poids corporel (6 mg/kg) pendant la phase d'induction, suivie d'injections s.c. de 90 mg toutes les huit semaines, au cours de la phase d'entretien. Aux prix indiqués par le promoteur de 2 080 \$ le flacon pour perfusion i.v. à 130 mg/26 ml et de 4 593 \$ la seringue préremplie pour injection s.c. à 90 mg/ml, le cout annuel du traitement par patient est estimé à 33 798 \$ pour la première année et à 32 152 \$ pour les années suivantes.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité comparant l'ustékinumab à d'autres traitements biologiques ou à la poursuite du traitement classique (une combinaison de 5-aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs) chez des adultes canadiens atteints de CU évolutive modérée à grave qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une intolérance ou un échec aux traitements classiques ou biologiques. Deux populations de patients ont fait l'objet d'une modélisation séparée : un sous-groupe en « échec non biologique » (patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique) et un sous-groupe en « échec biologique » (patients ayant déjà reçu un médicament biologique). Les traitements comparateurs retenus dans le cadre de l'analyse différaient entre les sous-groupes. Dans la population n'ayant jamais reçu de médicaments biologiques, tous les médicaments biologiques (infliximab, biosimilaires de l'infliximab, adalimumab, golimumab, védolizumab et tofacitinib) et traitements classiques ont été considérés comme des comparateurs, tandis que dans celle ayant déjà reçu des médicaments biologiques, l'infliximab, les biosimilaires de l'infliximab et le golimumab ont été exclus. L'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel de 10 ans. Le promoteur a présenté un modèle hybride dans lequel un arbre de décision et un modèle markovien de transition entre différents états de santé capturent l'évolution de la maladie au cours des phases de traitement d'induction et d'entretien, respectivement. Dans l'arbre de décision, le cheminement des patients commence par la CU évolutive et l'amorce d'un traitement d'induction par l'ustékinumab ou des médicaments biologiques ou la poursuite du traitement classique. Au terme de la phase d'induction, les patients pouvaient avoir obtenu une rémission clinique (score Mayo égal ou inférieur à deux, sans sous-score supérieur à un), une réponse en l'absence de rémission clinique (réduction minimale du score Mayo total initial de trois points et de 30 %), un échec du traitement d'induction (c.-à-d. que la CU continue d'évoluer) ou être décédés. Les patients entrent ensuite dans l'état de santé correspondant dans le modèle markovien, qui capture la progression clinique à long terme, notamment les effets cliniques du traitement d'entretien et les répercussions possibles d'une intervention chirurgicale. Les patients ayant obtenu une rémission clinique ou une réponse non accompagnée d'une rémission demeurent dans ces états tandis que ceux ayant présenté une perte de réponse au traitement ou connu un échec avec le traitement d'induction passent à l'état de santé correspondant à la CU évolutive; ils changent de traitement (c.-à-d. qu'ils arrêtent leur traitement par le médicament biologique) ou continuent de recevoir le traitement classique. L'efficacité comparative de l'ustékinumab et de tous les comparateurs inclus dérive d'une MR commandée par le promoteur et fondée sur un modèle à effets fixes. Les valeurs d'utilité associées aux états de santé des patients et les valeurs de désutilité attribuées aux effets indésirables sont tirées de la documentation. D'après l'analyse

séquentielle du scénario de référence présentée par le promoteur, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'ustékinumab est de 68 133 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique, comparativement à un biosimilaire de l'infliximab, et il est de 79 040 \$ par AVAQ gagnée chez les patients ayant déjà reçu un traitement biologique, par rapport au tofacitinib.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- Les effets relatifs des traitements dans les deux sous-groupes se fondent sur une MR commandée par le promoteur et qui comprend d'importants problèmes méthodologiques. Le risque de biais associé aux études individuelles et les manquements observés sur le plan de la transitivity suscitent une incertitude concernant l'efficacité comparative de l'ustékinumab. En particulier, les données issues de la phase évaluant le traitement d'entretien sont entachées d'une forte incertitude attribuable aux différences de méthodologie des plans des essais.
- Certains comparateurs pertinents (c.-à-d. infliximab, biosimilaires de l'infliximab et golimumab) sont exclus de l'analyse portant sur les patients ayant déjà reçu des médicaments biologiques.
- Un horizon temporel de 10 ans plutôt qu'un horizon temporel équivalant à la durée de vie a été choisi dans le cadre de l'analyse économique en dépit du fait que la CU est une affection chronique qui dure toute la vie.
- Les proportions de patients ayant reçu des doses d'entretien faibles ou élevées dans le modèle économique variaient selon les traitements biologiques administrés et ne reflétaient pas toujours les doses étudiées dans les essais sur lesquels la MR s'est appuyée. Il en résulte que les coûts des traitements ne correspondent pas aux doses étudiées dans les essais, et que ces renseignements ont servi à établir l'efficacité relative du traitement dans le modèle du promoteur.
- L'emploi de définitions arbitraires de l'incertitude pour la plupart des paramètres du modèle introduit une instabilité.

L'ACMTS a tenté de résoudre les limites relevées en sélectionnant le modèle à effets aléatoires de la MR afin d'obtenir des précisions sur les effets des traitements pendant la phase d'induction, en utilisant un horizon temporel à vie (50 ans) et en modifiant la proportion de patients recevant des médicaments biologiques à faible et à forte dose dans le modèle économique, afin de refléter les valeurs étudiées dans les essais respectifs. Les nouvelles analyses de l'ACMTS portant sur la population n'ayant jamais reçu de traitement biologique ont permis de déterminer que, pour un seuil de disposition à payer pouvant atteindre 53 546 \$ par AVAQ, le traitement classique serait optimal, suivi de l'ustékinumab. Fait notable, les résultats de l'analyse de référence de l'ACMTS portant sur les patients déjà traités par des médicaments biologiques ne peuvent pas être rapportés de façon probabiliste à cause de l'instabilité du modèle. Dans ce sous-groupe, les résultats obtenus à l'aide d'analyses déterministes donnent à penser que le traitement classique serait optimal pour un seuil de disposition à payer de 63 058 \$ par AVAQ, suivi de l'ustékinumab. La MR présentée par le promoteur ne rend pas compte de la supériorité de l'ustékinumab par rapport à d'autres traitements biologiques utilisés dans la même indication et une forte incertitude plane sur l'efficacité comparative du traitement par l'ustékinumab et des autres traitements offerts aux patients, que ces derniers aient ou non reçu des médicaments biologiques.

Plusieurs préoccupations liées à la méthodologie de la MR commandée par le promoteur n'ont pu être résolues et, par conséquent, les résultats de l'évaluation économique doivent être examinés avec prudence. En outre, on ignore le rapport cout/efficacité de l'ustékinumab par comparaison avec l'infliximab (médicament de marque ou biosimilaire) et au golimumab dans la population déjà traitée par des médicaments biologiques.

Membres du CCEM

Les D^{rs} 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^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 janvier 2020 (première réunion)

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 17 juin 2020 (reconsidération)

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.