



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Risankizumab (Skyrizi)

Indication : Dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte en cas de réponse insuffisante, d'intolérance ou de dépendance avérée aux corticostéroïdes, ou en cas de réponse insuffisante, d'intolérance ou de perte de réponse à des immunomodulateurs ou à des traitements biologiques.

Promoteur : AbbVie

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Remarque : La présente recommandation, d'abord publiée le 31 mai 2023, a fait l'objet d'une révision le 22 août 2023; dans cette version révisée, une erreur dans le coût du médicament a été rectifiée.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Skyrizi?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Skyrizi dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Skyrizi ne doit être remboursé que chez les adultes atteints de maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ne répondent pas, ne répondent plus ou présentent une intolérance aux traitements classiques ou biologiques.

Quelles sont les conditions de remboursement?

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

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

- Cet examen porte sur trois essais cliniques menés auprès de patients atteints de maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ne répondent pas, ne répondent plus ou présentent une intolérance aux traitements classiques ou biologiques. Dans chacun des essais, les patients recevant un traitement par Skyrizi affichent une amélioration des taux de rémission clinique et de réponse endoscopique comparativement à celles des patients recevant un placebo.
- À la lumière des données probantes, Skyrizi pourrait combler certains besoins importants pour les patients, notamment en ce qui concerne l'atténuation des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé.
- D'après l'évaluation faite par l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Skyrizi ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix accessible au public. Le Comité juge que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé de Skyrizi par rapport aux autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Skyrizi devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 56 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Qu'est-ce que la maladie de Crohn?

La maladie de Crohn est une maladie entérique inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, mais qui siège le plus souvent à l'intestin grêle, au côlon et au rectum. Chez bien des personnes atteintes, les symptômes sont chroniques et sporadiques, et la gravité de la maladie peut fluctuer grandement dans le temps. On estime que la maladie de Crohn touche plus de 135 000 personnes au Canada.

Besoins non comblés dans le traitement de la maladie de Crohn

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

Combien coûte Skyrizi?

On s'attend à ce que le traitement par Skyrizi coûte par patient environ 41 338 \$ la première année, puis 29 855 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le risankizumab dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte en cas de réponse insuffisante, d'intolérance ou de dépendance avérée aux corticostéroïdes, ou en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance aux immunomodulateurs ou aux médicaments biologiques, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Selon les données probantes tirées de trois essais cliniques randomisés de phase III, menés à double insu contre placebo (MOTIVATE, ADVANCE et FORTIFY), comparativement au placebo, le traitement par le risankizumab entraîne des améliorations statistiquement significatives d'importance clinique pour les principaux critères d'évaluation, soit la rémission clinique et la réponse endoscopique après 12 semaines de traitement d'induction (600 mg par voie intraveineuse) et 52 semaines de traitement d'entretien (360 mg par voie sous-cutanée) chez des adultes atteints de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui ne répondent pas ou présentent une intolérance à de précédents traitements classiques ou biologiques. Dans l'essai d'induction MOTIVATE, les différences ajustées entre les groupes (risankizumab contre placebo) à la 12^e semaine sont de 22,1 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 13,1 % à 31,0 %; $P < 0,001$) selon l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI, de l'anglais *Crohn's Disease Activity Index*) pour la rémission clinique, de 15,2 % (IC à 95 % de 6,4 % à 24,0 %; $P = 0,001$) selon le score de fréquence des selles et de douleur abdominale (SF/APS, de l'anglais *stool frequency and abdominal pain score*) pour la rémission clinique, de même que de 17,7 % (IC à 95 % de 9,9 % à 25,4 %; $P < 0,001$) pour la réponse endoscopique. Dans l'essai d'induction ADVANCE, les différences ajustées entre les groupes à la 12^e semaine sont de 20,7 % (IC à 95 % de 12,4 à 29,0; $P < 0,001$) selon l'indice CDAI de rémission clinique, de 21,9 % (IC à 95 % de 13,8 à 29,9; $P < 0,001$) pour le score SF/APS de rémission clinique et de 28,3 % (IC à 95 % de 21,2 % à 35,4 %; $P < 0,001$) pour la réponse endoscopique. L'effet observé lors des essais MOTIVATE et ADVANCE se maintient à long terme. Chez les patients ayant obtenu une réponse clinique aux essais du traitement d'induction et ont continué ainsi à l'essai du traitement d'entretien FORTIFY, les différences ajustées entre les groupes à la 52^e semaine sont de 14,6 % (IC à 95 % de 4,3 à 25,0; $P = 0,005$) pour l'indice CDAI de rémission clinique, de 15,2 % (IC à 95 % de 4,9 à 25,4; $P = 0,004$) pour le score SF/APS de rémission clinique et de 27,8 % (IC à 95 % de 18,7 à 37,0; $P < 0,001$) pour la réponse endoscopique. Le traitement par le risankizumab pourrait être associé à une amélioration d'autres symptômes cliniques (comme la fatigue) et de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans les essais du traitement d'induction, mais en général, ces améliorations pourraient être biaisées en raison de la nature subjective des critères d'évaluation et de l'inclusion possible dans les IC d'effets sans importance clinique.

Les patients expriment un besoin de traitements efficaces qui permettent d'atténuer les symptômes, d'obtenir une réponse ou une rémission durables, de réduire le recours aux corticostéroïdes et d'améliorer la QVLS. Le risankizumab pourrait combler certains de ces besoins, car il parvient efficacement à induire et à maintenir une rémission clinique et une réponse endoscopique, de même qu'à atténuer les symptômes

cliniques; il améliorerait aussi la QVLS chez les patients qui ne répondent pas, ne répondent plus ou présentent une intolérance aux autres traitements.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour le risankizumab et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, chez les patients présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux médicaments biologiques, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du risankizumab est de 535 031 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au védolizumab par voie sous-cutanée. Le risankizumab est dominé (c.-à-d. plus coûteux et moins efficace) par l'ustékinumab chez les patients qui ne répondent pas, ne répondent plus ou présentent une intolérance aux traitements classiques. À ces RCED, le risankizumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte présentant une réponse insuffisante, une intolérance ou une dépendance avérée aux corticostéroïdes, ou encore qui présente une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou aux médicaments biologiques. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration du traitement		
1. L'admissibilité au remboursement repose sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte qui ne répond pas, ne répond plus ou présente une intolérance aux traitements classiques ou biologiques.	<p>Selon les résultats des ECR menés contre placebo MOTIVATE, ADVANCE et FORTIFY, le risankizumab est un traitement sûr et efficace de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive qui présentent une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux médicaments classiques ou biologiques.</p> <p>La première partie de l'essai SEQUENCE et les données probantes indirectes ne suffisent pas à conclure avec certitude de l'innocuité et de l'efficacité du risankizumab comparativement aux autres médicaments biologiques déjà remboursés dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte.</p>	Les définitions de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive, de la réponse insatisfaisante, de l'intolérance et de la perte de réponse aux autres traitements doivent être les mêmes que celles des autres médicaments biologiques déjà remboursés.
2. Le patient obtient une réponse clinique au traitement d'induction après 12 semaines de traitement d'induction pour poursuivre en traitement d'entretien.	Dans les essais du traitement d'induction MOTIVATE et ADVANCE, les patients doivent avoir une réponse clinique à la fin de la partie d'induction, à la 12e semaine, pour poursuivre le traitement pendant la période d'entretien de l'essai FORTIFY.	<p>« Réponse clinique » se dit d'une diminution de l'indice CDAI d'au moins 100 points ou un score HBI de 5 ou moins, ou encore d'une baisse de score HBI d'au moins 4.</p> <p>L'endoscopie de suivi n'est pas nécessaire si la réponse clinique se maintient. Cependant, le CCEM estime qu'il serait peu pratique</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Renouvellement		
		d'exiger une endoscopie dans les 12 semaines suivant l'amorce du traitement, comme il s'agit d'une intervention pénétrante et qu'il peut être difficile d'y avoir accès rapidement. Le clinicien expert souligne que des marqueurs de substitution peuvent être utilisés, comme le dosage de la calprotectine fécale ou la disparition de l'anémie. Ultiment, le Comité estime approprié de laisser la détermination de la réponse clinique à la discrétion du médecin traitant.
3. La réponse au traitement est évaluée chaque année après la première autorisation. La réponse clinique doit être maintenue pour que le traitement se poursuive.	Les patients qui cessent de répondre au risankizumab ne tirent plus d'avantage du traitement.	—
Prescription		
4. Le risankizumab n'est remboursé que s'il est prescrit par un possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la maladie de Crohn.	Il est important que le risankizumab ne soit prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.	—
5. Le risankizumab n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des médicaments biologiques.	Il n'y a pas de données probantes appuyant le recours au risankizumab en combinaison avec des médicaments biologiques.	Le risankizumab peut être utilisé en combinaison avec des médicaments classiques.
Prix		
6. Le prix du risankizumab est négocié de sorte que le coût du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez l'adulte.	Il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives au sujet de l'innocuité et de l'efficacité du risankizumab comparativement aux comparateurs actifs, et ce, en cas d'échec de médicament classique ou biologique. Ainsi, les données probantes sont insuffisantes pour justifier un prix supérieur à celui du médicament biologique le moins cher remboursé dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à fortement évolutive chez les adultes qui ne répondent pas suffisamment, ne répondent plus ou présentent une intolérance aux traitements classiques ou biologiques.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; CDAI = indice d'activité de la maladie de Crohn, de l'anglais *Crohn's Disease Activity Index*; ECR = essai clinique randomisé; HBI = indice d'Harvey-Bradshaw, de l'anglais *Harvey-Bradshaw Index*

Points de discussion

- Le risankizumab offre une autre option de traitement de la maladie de Crohn. Une incertitude persiste quant à l'innocuité et à la sécurité du risankizumab comparativement à des comparateurs actifs au Canada, en raison des limites associées aux données probantes issues de la comparaison indirecte.
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. En outre, plusieurs sources importantes d'hétérogénéité ont été relevées dans l'ensemble des essais retenus par la métaanalyse en réseau (MR) du promoteur. Les résultats de deux MR publiées comportent de plus une incertitude, en raison de limites comme une hétérogénéité qui n'a pas fait l'objet d'un traitement approprié ou un manque de détails sur la façon dont les MR ont été effectuées. En raison de l'incertitude des données probantes indirectes, le CCEM n'est pas en mesure de déterminer l'efficacité du risankizumab comparativement à d'autres médicaments biologiques.
- Le CCEM se penche sur des données probantes issues de l'essai SEQUENCE, un essai clinique en cours de phase III visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité comparatives du risankizumab et de l'ustékinumab. La première partie de l'essai SEQUENCE a permis d'obtenir des données préliminaires d'une analyse intermédiaire, qui révèlent que [REDACTED]. Toutefois, ces résultats intermédiaires risquent d'entraîner une surestimation de l'effet du traitement, car ils ne représentent que [REDACTED] des patients participants toujours à l'essai. En raison des limites des données préliminaires issues de l'essai SEQUENCE, le CCEM ne parvient pas à tirer de conclusion définitive au sujet de l'efficacité du risankizumab par rapport à celle de l'ustékinumab.
- En conclusion, les données probantes issues des essais MOTIVATE, ADVANCE et FORTIFY montrent que les traitements d'induction et d'entretien par le risankizumab sont surs et bien tolérés comparativement au placebo. En raison des limites des données préliminaires issues de l'essai SEQUENCE qui compare le risankizumab à l'ustékinumab, de même que des comparaisons de traitements indirectes, le CCEM n'est pas en mesure de déterminer l'innocuité du risankizumab comparativement à d'autres médicaments biologiques traitant la maladie de Crohn.
- Les patients décrivent des conséquences néfastes de la maladie de Crohn sur leur qualité de vie. Dans les essais du traitement d'induction, les critères d'évaluation secondaires ajustés en tenant compte des analyses multiples, soit le score au questionnaire IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) et le score composite de la santé physique du questionnaire SF-36 (*36-item Short Form Health Survey*), tous deux à la 12^e semaine, donnent l'avantage au risankizumab par rapport au placebo. Ainsi, le CCEM conclut que le traitement par le risankizumab pourrait présenter des effets bénéfiques pour la QVLS. Cependant, après 12 semaines, l'effet du risankizumab sur la QVLS est inconnu. Dans l'essai d'entretien FORTIFY, mené uniquement auprès des patients qui avaient obtenu une réponse clinique lors des essais du traitement d'induction, les données probantes sont

insuffisantes pour affirmer qu'il y a, à la 52^e semaine, une différence entre le risankizumab et le placebo pour ce qui est de la variation par rapport au départ, lors du traitement d'induction, des critères d'évaluation secondaires : le score à l'IBDQ, la fatigue mesurée par FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) et le score composite de la santé physique du questionnaire SF-36 PCS.

- Certains patients des essais MOTIVATE et ADVANCE n'ont pas obtenu de réponse clinique au cours de la période initiale d'induction, pour ensuite en obtenir une au cours d'une seconde période exploratoire d'induction de 12 semaines, laquelle comportait une nouvelle posologie de risankizumab. Toutefois, cette seconde posologie de risankizumab utilisée ne respecte pas la posologie recommandée dans la monographie approuvée par Santé Canada. Le CCEM conclut qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, suffisamment de données probantes à l'appui d'une seconde période d'induction ni de sa posologie supérieure à celle recommandée par Santé Canada.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 22 mars 2023

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.