

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Upadacitinib (Rinvoq)

Indication : Dans le traitement de l'arthrite psoriasique évolutive chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate ou à d'autres antirhumatismes modificateurs de la maladie (ARMM). L'upadacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate.

Promoteur : AbbVie

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

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 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 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.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Rinvoq?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Rinvoq dans le traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Rinvoq ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par un rhumatologue ou par un clinicien expérimenté dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte, et s'il ne coûte pas plus cher que des antirhumatismaux modificateurs de la maladie biologiques (ARMMb) ou antirhumatismaux modificateurs de la maladie synthétiques ciblés (ARMMsc).

Quels sont les patients admissibles?

Rinvoq ne devrait être remboursé que chez les patients adultes atteints d'AP évolutive ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate ou à d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), selon des modalités semblables à celles applicables aux ARMMb actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics.

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

- Des données probantes tirées de deux essais cliniques montrent que Rinvoq atténue les symptômes d'arthrite psoriasique comparativement au placebo.
- Rinvoq pourrait combler certains besoins importants pour les patients, notamment en ce qui concerne la réduction des douleurs articulaires, la disparition des lésions psoriasiques et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé.
- Il n'y a pas de données probantes laissant croire que le traitement par Rinvoq serait plus efficace que les autres traitements remboursés chez la population visée. Ainsi, pour être rentable, Rinvoq ne doit pas coûter plus cher que l'ARMMb ou l'ARMMsc le moins cher.
- D'après les prix accessibles au public pour tous les traitements remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics, l'impact budgétaire sur trois ans du remboursement de Rinvoq irait d'économies d'environ 2,5 millions de dollars à un coût supplémentaire d'environ 3,1 millions de dollars, en fonction du prix et de l'utilisation de biosimilaires. Les estimations comportent une incertitude attribuable aux limites du modèle présenté par le promoteur que l'ACMTS n'a pas pu pallier.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'AP?

L'AP est un type d'arthrite. Les personnes atteintes ont des lésions cutanées associées au psoriasis, et souffrent souvent d'inflammation articulaire, qui peut toucher les grosses articulations des bras et des jambes, les petites articulations des doigts et des orteils, ou encore la colonne vertébrale. Les symptômes les plus courants sont la douleur et la raideur des articulations touchées, et beaucoup de patients ressentent aussi de la fatigue. La prévalence de l'AP, variable, est d'environ de 1 à 2 personnes sur 1 000 dans la population générale.

Besoins non comblés des patients atteints d'AP

Bien que de nombreux traitements contre l'AP évolutive soient approuvés au Canada, certains patients n'y répondent pas. D'autres options thérapeutiques sont donc nécessaires pour ces personnes.

Combien coûte Rinvoc?

On s'attend à ce que le traitement par Rinvoc coûte annuellement environ 17 768 \$ par patient.

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, dans le traitement de l'arthrite psoriasique (AP) évolutive chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate ou à d'autres antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM), sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1.

Justification

Dans deux essais cliniques randomisés menés à double insu chez des patients adultes atteints d'AP évolutive modérée ou grave ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMM non biologique et n'ayant jamais reçu un ARMM biologique (ARMMb; l'essai SELECT-PsA 1), ou ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMMb (l'essai SELECT-PsA 2), l'upadacitinib à 15 mg une fois par jour a été associé à des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique comparativement au placebo pour ce qui est de la proportion de patients obtenant une amélioration d'au moins 20 % selon les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR20) à la 12^e semaine (le principal critère d'évaluation de l'efficacité). La différence entre le groupe recevant l'upadacitinib et le groupe recevant le placebo est de 34,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 28,2 % à 40,7 %; $P < 0,0001$) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de 32,8 % (IC à 95 % de 24,0 % à 41,6 %; $P < 0,0001$) dans l'essai SELECT-PsA 2. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb, l'upadacitinib est non inférieur à l'adalimumab à 40 mg administré par voie sous-cutanée (SC) toutes les deux semaines pour ce qui est de la réponse ACR20 à la 12^e semaine. On ignore l'efficacité de l'upadacitinib comparativement à celle de l'adalimumab chez les patients ayant déjà reçu un ARMMb. Dans les deux études, l'upadacitinib est associé à des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo pour ce qui est de plusieurs manifestations pertinentes sur le plan clinique de l'AP, notamment la capacité fonctionnelle et l'invalidité mesurées à l'aide du HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), les symptômes d'AP mesurés à l'échelle FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), la qualité de vie liée à la santé (QVLS) mesurée par le score composite de la santé physique du questionnaire SF-36 (le 36-item *Short Form Health Survey*), l'atteinte cutanée mesurée par l'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) et par l'outil sIGA (*static Investigator Global Assessment*), ainsi que d'autres indicateurs de la réponse clinique ou de la maîtrise de la maladie, comme l'activité minimale de la maladie (AMM).

D'après les commentaires de patients recueillis dans le cadre de cet examen, il faudrait d'autres options de traitement contre l'AP qui réduiraient efficacement les symptômes comme les douleurs articulaires, feraient disparaître les lésions psoriasiques et amélioreraient la QVLS. Si l'on se fie aux résultats des essais SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2, l'upadacitinib semble répondre à certains de ces besoins importants pour les patients.

Nous n'avons pas trouvé de données probantes comparant directement l'upadacitinib à des ARMMb (autre l'adalimumab) ou à des ARMM synthétiques ciblés (ARMMsc). Une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le promoteur se penche sur l'upadacitinib par rapport aux ARMMb et aux ARMMsc. Cette CTI ne semble pas faire état d'une différence notable ou constante entre l'upadacitinib et les ARMMb et les ARMMsc pour

ce qui est de l'efficacité, d'après la réponse ACR, la réponse PASI, les PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*) ou le HAQ-DI, que les patients aient déjà reçu un ARMMb ou non. La CTI comporte de l'incertitude en raison de l'hétérogénéité inhérente des essais des réseaux.

D'après le prix indiqué par le promoteur pour l'upadacitinib et les prix accessibles au public pour les autres coûts de médicaments, l'upadacitinib coûte plus cher que plusieurs comparateurs pertinents dans le traitement de l'adulte atteint d'AP évolutive qui a présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ARMM ou chez qui les ARMM sont contre-indiqués. Le Comité estime qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un surcoût par rapport à l'ARMMb ou à l'ARMMsc le moins cher remboursé dans l'indication à l'étude.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. L'admissibilité devrait reposer sur les critères utilisés par chacun des régimes d'assurance médicaments publics pour le remboursement des ARMMb dans le traitement de l'AP évolutive.	Il n'existe pas de données probantes comparatives directes indiquant que l'upadacitinib serait cliniquement supérieur ou inférieur aux autres traitements biologiques actuellement remboursés dans le traitement de l'AP évolutive. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb (essai SELECT-PsA 1), l'upadacitinib à 15 mg administré par voie orale une fois par jour est non inférieur à l'adalimumab à 40 mg administré par voie SC toutes les deux semaines en ce qui concerne l'obtention d'une réponse ACR20 à la 12 ^e semaine.
Renouvellement	
2. Le remboursement de l'upadacitinib devrait être renouvelé selon des modalités semblables à celles des ARMMb actuellement remboursés dans l'indication à l'étude.	Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement de l'upadacitinib devaient être différentes de celles des autres options remboursées.
Prescription	
3. Le patient est suivi par un rhumatologue ou un clinicien expérimenté dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte.	Il est important que le diagnostic soit exact et qu'un suivi adéquat soit effectué pour veiller à ce que l'upadacitinib soit prescrit aux patients chez qui il est le plus approprié. En outre, plusieurs ARMMb et ARMMsc peuvent être envisagés au moment de choisir le traitement qui convient le mieux. Ces professionnels sont les mieux placés pour faire ce choix, car ils connaissent bien ce paradigme thérapeutique complexe.
4. L'upadacitinib n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des ARMMb ou avec d'autres inhibiteurs des JAK dans le traitement de l'AP évolutive.	Il n'existe pas de données probantes permettant de déterminer les effets de l'upadacitinib utilisé en combinaison avec un ARMMb ou avec d'autres inhibiteurs des JAK chez les patients visés.

Condition de remboursement	Justification
Prix	
5. Le cout de l'upadacitinib pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'ARMMb ou de l'ARMMsc le moins cher remboursé dans le traitement de l'AP évolutive.	<p>L'upadacitinib ne semble pas associé à une meilleure efficacité ou à un meilleur profil d'innocuité que les ARMMb, selon des données probantes directes (essai SELECT-PsA 1).</p> <p>Les données probantes indirectes comparant l'upadacitinib à d'autres traitements chez les patients ayant déjà reçu ou non un ARMMb sont associées à plusieurs limites.</p> <p>À la lumière de l'ensemble des données probantes disponibles, l'ACMTS estime que l'upadacitinib n'a pas une efficacité différente de celle des ARMMb ou des ARMMsc pour ce qui est des PsARC, de la réponse PASI, de l'évolution au HAQ-DI ou de la réponse ACR.</p>

ACR = American College of Rheumatology; AP = arthrite psoriasique; ARMMb = antirhumatismal modificateur de la maladie biologique; ARMMsc = antirhumatismal modificateur de la maladie synthétique ciblé; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; JAK = Janus kinase; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsARC = critères de réponse au traitement de l'AP; SC = sous-cutané

Guide de mise en œuvre

1. L'upadacitinib peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate. Environ 80 % des patients de l'essai SELECT-PsA 1 et 50 % des patients de l'essai SELECT-PsA 2 recevaient également un ARMM non biologique (la plupart du temps le méthotrexate); une analyse par sous-groupes indique que les effets thérapeutiques seraient les mêmes qu'il y ait ou non utilisation concomitante d'un ARMM non biologique.
2. Aucune donnée probante ne démontre l'efficacité de l'upadacitinib chez des patients ayant déjà reçu un autre inhibiteur des Janus kinases (JAK). Il s'agit là d'une importante lacune des données probantes selon le CCEM. Le clinicien expert mentionne que les patients qui ne répondent pas au traitement par le tofacitinib ou qui ont déjà reçu ce médicament en contexte d'AP pourraient recevoir l'upadacitinib, mais que les patients répondant au tofacitinib ne devraient pas passer à l'upadacitinib, étant donné qu'on ignore s'ils répondraient aussi à ce médicament. Le clinicien expert estime en outre que les patients chez qui un traitement par un médicament biologique est efficace ne devraient pas passer au traitement par l'upadacitinib simplement parce qu'il s'agit d'un traitement oral. En revanche, les patients qui ont connu un échec de traitement par un ARMMb devraient pouvoir passer à l'upadacitinib.

Points de discussion

- Les seules données probantes comparatives à long terme au sujet de l'upadacitinib portent sur l'adalimumab chez des patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb; cependant, seules des statistiques descriptives sont disponibles. Il n'existe pas de données probantes directes à long terme comparant l'upadacitinib à d'autres ARMMb ou à des ARMMsc offerts au Canada (exception faite de l'adalimumab). De plus, la CTI présentée par le promoteur repose sur des résultats recueillis sur une durée relativement courte. Comme l'AP est une maladie chronique exigeant un traitement à vie, il existe de l'incertitude entourant

l'efficacité clinique et l'innocuité à long terme de l'upadacitinib par rapport aux ARMMb et aux ARMMsc actuellement offerts dans le traitement de l'AP évolutive.

- Les groupes de défense des intérêts des patients font valoir le besoin d'un traitement qui améliorerait la QVLS et s'accompagnerait d'effets indésirables minimales. Les seules données probantes comparatives disponibles portent sur l'upadacitinib et l'adalimumab chez des patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb, et la plupart des critères d'évaluation de la QVLS ne font pas partie de l'analyse statistique hiérarchique. La CTI présentée par le promoteur n'évalue pas la QVLS ou l'innocuité comparatives. Ainsi, rien n'indique que l'upadacitinib améliorerait la QVLS ou entraînerait moins d'effets indésirables (EI) que les ARMMb et les ARMMsc actuellement offerts dans l'indication à l'étude.

Contexte

L'upadacitinib a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement de l'AP évolutive chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance au méthotrexate ou à d'autres ARMM. Il peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec le méthotrexate. L'upadacitinib est un inhibiteur des JAK qui module la voie de signalisation au point des JAK, bloquant la phosphorylation et l'activation des signaux transducteurs et activateurs de la transcription. Il est offert en comprimés à libération prolongée à administration orale; la posologie approuvée par Santé Canada est de 15 mg une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique portant sur deux essais cliniques randomisés de phase III menés auprès de patients adultes ayant un diagnostic confirmé d'AP évolutive modérée ou grave, qui ont déjà été traités par un ARMM;
- des observations des patients recueillies par des groupes de défense des intérêts des patients, soit ACE (Arthritis Consumer Experts), l'Association canadienne de spondylarthrite (ACS), l'Association canadienne des patients atteints de psoriasis (ACPP) en collaboration avec le Réseau canadien du psoriasis (RCP), ainsi que l'Alliance canadienne des arthritiques (ACA) en collaboration avec la Société de l'arthrite;
- les commentaires de régimes d'assurance médicaments publics et d'organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinique possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de l'AP;
- un examen du modèle pharmacoéconomique et du rapport présentés par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Dans le cadre de cet examen, quatre exposés ont été présentés par six groupes de défense des intérêts des patients : ACE, l'ACS, l'ACPP en collaboration avec le RCP, ainsi que la CAPA en collaboration avec la Société de l'arthrite. Le point de vue des patients a été obtenu par des sondages. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Les répondants aux sondages souffrent de douleur, de raideur, d'un manque de mobilité et de fatigue, symptômes qui perturbent leurs activités quotidiennes, leur vie familiale et leur capacité à travailler et à s'adonner à certains loisirs. Les répercussions de l'AP se font également sentir par le cercle de soutien des patients, notamment leurs aidants naturels, comme le partenaire ou les enfants, qui peuvent devoir s'acquitter de rôles ou de tâches supplémentaires.
- Beaucoup de patients vivant avec une maladie psoriasique essayeront divers traitements un après l'autre au cours de leur vie. La réponse aux médicaments peut varier considérablement d'une personne à l'autre, et il arrive qu'un traitement, pourtant efficace au départ, perde de son efficacité au fil du temps. Par conséquent, les patients ont besoin de plusieurs options de traitement pour prendre la maladie en charge de façon efficace tout au long de leur vie.
- Parmi les aspects importants pour les patients atteints d'AP, mentionnons la réduction des symptômes, tout particulièrement la douleur et la fatigue, l'efficacité contre les symptômes de psoriasis et d'AP, l'augmentation de la mobilité, l'amélioration de la qualité de vie (notamment la capacité de travailler et d'être productif au travail, de s'acquitter des activités de la vie quotidienne, de s'acquitter de son rôle parental et d'autres rôles sociaux importants), la réduction de la fréquence des infections, la voie d'administration (voie orale, perfusion, injections faites par le patient), et l'abordabilité du médicament.

Observations des cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS pour cet examen souligne un besoin non comblé dans le traitement des maladies psoriasiques : certains patients ne répondent à aucun traitement, et seule une petite proportion atteint une AMM. Dans le traitement de l'AP, de nombreux aspects de l'activité de la maladie doivent être traités, ce qui n'est pas toujours possible avec un seul agent. Chez les patients qui ne répondent pas au traitement ou dont la maladie y devient réfractaire, il faut passer à un traitement ayant un mécanisme d'action différent.

Le clinicien expert indique que les patients ayant une atteinte articulaire et cutanée périphérique qui ne répondent pas à un ARMM synthétique classique seraient admissibles au traitement par l'upadacitinib, sous réserve de contraindications. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) et de l'interleukine-17 (IL-17) seront généralement prescrits avant l'upadacitinib. Toutefois, à mesure que les cliniciens prendront de l'expérience avec l'upadacitinib et que se confirmera l'innocuité à long terme du médicament, l'upadacitinib pourrait devenir le traitement de première intention contre l'AP. Cette hypothèse dépend toutefois de l'obtention de données d'observation à long terme confirmant la durabilité de l'efficacité et de l'innocuité. L'administration orale, plus pratique que les injections sous-cutanées et les perfusions intraveineuses, constitue un élément en faveur de l'upadacitinib;

l'observance du traitement à l'étude devrait être supérieure. On s'attend à ce que les bienfaits d'un inhibiteur des JAK se fassent sentir plus rapidement que ceux d'un inhibiteur du TNF, et une absence de réponse ou la survenue d'effets secondaires importants mèneront à la décision d'abandonner le traitement.

Selon le clinicien expert, dans la pratique clinique, la mesure la plus utilisée pour évaluer la réponse au traitement est le nombre d'articulations enflées, une réduction reflétant une réponse appréciable. On peut aussi déterminer une réponse d'importance clinique à l'aide de mesures comme l'atteinte d'une AMM ou les résultats rapportés par les patients.

Observations des régimes d'assurance médicaments

L'ACMTS a recueilli des observations des provinces et territoires participant à ses examens en vue du remboursement. Les facteurs suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre du remboursement :

- La place de l'upadacitinib relativement aux traitements actuellement offerts contre l'AP.
 - Le clinicien expert juge que la place de l'upadacitinib serait la même que celle des ARMMb.
- L'importance des éventuels EI associés aux inhibiteurs des JAK.
 - Le clinicien expert ne s'attend pas à ce que l'upadacitinib ait un effet sur la morbidité ou la mortalité cardiovasculaires. Les patients devraient recevoir un traitement contre leurs anomalies lipidiques selon leur degré de risque et selon les normes de diligence; cependant, l'effet de l'upadacitinib sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été pleinement évalué.
- La dose d'upadacitinib qui devrait être utilisée et la possibilité d'augmentation de la dose.
 - Étant donné le risque d'infections graves et de zona, deux complications plus courantes avec la dose de 30 mg qu'avec la dose de 15 mg, le clinicien expert estime que les cliniciens seront prudents quant à l'augmentation de la dose. Il ne s'attend pas à ce qu'on utilise des doses dépassant les 15 mg une fois par jour dans la pratique clinique.

Données probantes cliniques

Essais cliniques

Description des études

Deux essais cliniques randomisés de phase III, multicentriques, menés à double insu contre placebo, les essais SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 satisfont les critères d'inclusion de la revue systématique. Les deux essais portent sur des patients adultes ayant un diagnostic confirmé d'AP évolutive modérée ou grave qui ont déjà reçu un ARMM. L'essai SELECT-PsA 1 porte sur des patients ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMM non biologique, alors que l'essai SELECT-PsA 2 porte sur des patients ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un ARMM biologique. Dans les deux cas, deux posologies d'upadacitinib à prise orale sont à l'étude : 15 mg une fois par jour et 30 mg une fois par jour. Cependant, afin de refléter la posologie approuvée par Santé Canada, seuls les résultats sur l'upadacitinib à 15 mg sont décrits dans le présent examen.

L'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib sont comparées à celles du placebo dans les deux essais; l'essai SELECT-PsA 1 porte également sur l'adalimumab à titre de comparateur actif. Les deux essais comprennent deux périodes. Après 24 semaines, de la période 1, tous les patients recevant le placebo passent à l'upadacitinib. Dans l'essai SELECT-PsA 1, la période 1 a une durée totale de 56 semaines; elle comprend 24 semaines à double insu contre placebo et comparateur actif, suivies de 32 semaines en insu avec comparateur actif. L'étude SELECT-PsA 2 a elle aussi une période 1 de 56 semaines, dont 24 semaines à double insu contre placebo, suivie d'une phase non comparative de 32 semaines. La période 2, toujours en cours, est une période de prolongation menée en devis ouvert évaluant le traitement à long terme, d'une durée d'environ cinq ans pour l'essai SELECT-PsA 1 et trois ans pour l'essai SELECT-PsA 2.

Dans l'essai SELECT-PsA 1 (N = 1 705), les participants admissibles sont répartis aléatoirement selon un rapport de 2:2:2:1:1 dans cinq groupes d'intervention : upadacitinib à 15 mg une fois par jour, upadacitinib à 30 mg une fois par jour, adalimumab à 40 mg par voie SC toutes les deux semaines, placebo puis upadacitinib à 15 mg une fois par jour, et placebo puis upadacitinib à 30 mg une fois par jour. La répartition aléatoire est stratifiée selon l'étendue de l'atteinte psoriasique ($\geq 3\%$ de la surface corporelle [SC] ou $< 3\%$ de la SC), la prise actuelle d'au moins un ARMM, la présence de dactylite et la présence d'enthésopathie. Les patients inscrits à l'essai SELECT-PsA 2 (N = 642) sont répartis aléatoirement selon un rapport de 2:2:1:1 dans quatre groupes d'intervention semblables à ceux de l'essai SELECT-PsA 1, mais sans le groupe de l'adalimumab : upadacitinib à 15 mg une fois par jour, upadacitinib à 30 mg une fois par jour, placebo puis upadacitinib à 15 mg une fois par jour, et placebo puis upadacitinib à 30 mg une fois par jour. La répartition aléatoire est stratifiée selon l'étendue de l'atteinte psoriasique, la prise actuelle d'au moins un ARMM, et le nombre de traitements échoués par un ARMMb (1 ou > 1). Les patients sont autorisés à poursuivre un traitement de fond stable par un ARMM non biologique, soit le méthotrexate dans la majorité des cas. Les deux essais sont dotés d'une stratégie de répartition aléatoire appropriée; les groupes d'intervention de chaque essai sont généralement bien équilibrés. Les participants de l'essai SELECT-PsA 2 sont atteints d'AP depuis plus longtemps, et ont une atteinte plus importante, que ceux de l'essai SELECT-PsA 1.

Le principal critère d'évaluation des deux essais est la proportion de patients ayant obtenu une réponse ACR 20, définie comme étant l'amélioration d'au moins 20 % du nombre d'articulations enflées et sensibles et d'au moins trois des cinq autres critères de la maladie à la 12^e semaine. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité et les critères d'évaluation secondaires importants sont évalués à l'aide d'une méthode d'analyse statistique hiérarchique pour tenir compte des analyses multiples et limiter le taux global d'erreur de type I. Le plan d'analyse statistique hiérarchique comprend le principal critère d'évaluation ainsi que 14 critères d'évaluation secondaires importants classés en ordre dans l'essai SELECT-PsA 1, et 7 critères d'évaluation secondaires importants classés en ordre dans l'essai SELECT-PsA 2. Le présent rapport fait mention d'autres critères d'évaluation qui ne faisaient pas partie de l'analyse hiérarchique, mais qui sont soulevés dans le protocole de revue systématique de l'ACMTS.

Efficacité

Réponses cliniques quant aux symptômes d'AP

La réponse clinique pour ce qui est des symptômes d'AP ou de l'activité de la maladie en général est mesurée à l'aide de la réponse ACR20, de l'AMM et des PsARC modifiés. Dans l'essai SELECT-PsA 1, 70,6 % des patients recevant l'upadacitinib à 15 mg et 36,2 % de ceux

recevant le placebo obtiennent une réponse ACR20. La différence entre le groupe upadacitinib et le groupe placebo est donc de 34,5 % (IC à 95 % de 28,2 % à 40,7 %; $P < 0,0001$), une différence statistiquement significative d'importance clinique à l'avantage de l'upadacitinib. Dans l'essai SELECT-PsA 2, 56,9 % des patients recevant l'upadacitinib à 15 mg et 24,1 % de ceux recevant le placebo obtiennent une réponse ACR20. La différence entre les groupes est donc de 32,8 % (IC à 95 % de 24,0 % à 41,6 %; $P < 0,0001$), une différence statistiquement significative d'importance clinique à l'avantage de l'upadacitinib. Dans l'essai SELECT-PsA 1, les résultats d'analyses par sous-groupes prédéfinies en fonction de la prise d'ARMM non biologiques, du nombre d'ARMM non biologiques antérieurs (SELECT-PsA 1) ou du nombre de traitements échoués par un ARMMb (SELECT-PsA 2) concordent avec les résultats de la population générale pour ce qui est du principal critère d'évaluation, soit la réponse ACR20 à la 12^e semaine; cependant, ces analyses ne font pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et doivent donc être interprétées avec prudence. Selon le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen, les différences entre l'upadacitinib et le placebo pour ce qui est de la réponse ACR20 sont d'importance clinique.

Dans l'essai SELECT-PsA 1, la proportion des patients des groupes upadacitinib et adalimumab obtenant une réponse ACR20 à la 12^e semaine est soumise à une analyse de non-infériorité et de supériorité; il s'agit de critères d'évaluation secondaires importants. En tout, 70,6 % des patients du groupe recevant l'upadacitinib à 15 mg et 65,0 % de ceux du groupe recevant l'adalimumab obtiennent une réponse ACR20, la différence étant de 5,6 % (IC à 95 % de -0,6 % à 11,8 %). La préservation de l'effet de l'adalimumab pour ce qui est du taux de réponse ACR20, calculée comme suit (upadacitinib – placebo) ÷ (adalimumab – placebo), est de 119,4 % (IC à 95 % de 98,0 % à 147,9 %); la limite inférieure de l'intervalle de confiance dépasse le seuil de non-infériorité prédéfini de 50 % de l'effet de l'adalimumab moins celui du placebo, ce qui signifie que l'upadacitinib à 15 mg une fois par jour est non inférieur à l'adalimumab à 40 mg toutes les deux semaines. Dans l'analyse de supériorité menée ultérieurement, l'upadacitinib ne s'avère pas supérieur à l'adalimumab, étant donné qu'il n'atteint pas le seuil de signification statistique pour la supériorité.

En ce qui concerne la réponse clinique mesurée à l'aide de critères d'AMM, les patients recevant l'upadacitinib à 15 mg ont de meilleurs taux de réponse que ceux recevant le placebo à la 24^e semaine, et ce, dans l'essai SELECT-PsA 1 (upadacitinib : 36,6 % et placebo : 12,3 %) comme dans l'essai SELECT-PsA 2 (25,1 % et 2,8 %). Les différences intergroupes sont de 24,3 % (IC à 95 % de 18,8 à 29,8 %; $P = 0,0004$) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de 22,3 % (IC à 95 % de 16,0 % à 28,6 %; $P < 0,0001$) dans l'essai SELECT-PsA 2. Ces différences sont statistiquement significatives et favorables à l'upadacitinib dans les deux essais.

Pour ce qui est de la réponse aux PsARC à la 24^e semaine, une plus forte proportion des patients obtient une réponse dans le groupe recevant l'upadacitinib que dans ceux recevant l'adalimumab ou le placebo (SELECT-PsA 1 : 83,7 % pour l'upadacitinib à 15 mg, 76,6 % pour l'adalimumab à 40 mg et 59,3 % pour le placebo; SELECT-PsA 2 : 68,2 % pour l'upadacitinib et 36,3 % pour le placebo). Dans l'essai SELECT-PsA 1, la différence entre les groupes recevant l'upadacitinib et l'adalimumab pour ce qui est du taux de réponse est de 7,0 % (IC à 95 % de 1,7 % à 12,3 %), alors que la différence entre les groupes recevant l'upadacitinib et le placebo est de 24,3 % (IC à 95 % de 18,5 % à 30,2 %). Dans l'essai SELECT-PsA 2, la différence entre les groupes recevant l'upadacitinib et le placebo est de 31,9 % (IC à 95 % de 22,9 % à 40,9 %). Ces analyses ne font pas partie de l'analyse statistique hiérarchique.

Mesure de la fonction physique et de l'invalidité

L'amélioration de la fonction physique à la 12^e semaine, mesurée à l'aide du HAQ-DI, est statistiquement significative. L'évolution du score par rapport aux valeurs de départ est de -0,42 chez les patients recevant l'upadacitinib et de -0,14 chez ceux recevant le placebo dans l'essai SELECT-PsA 1; dans l'essai SELECT-PsA 2, on parle plutôt de -0,30 et de -0,10. Les différences entre l'upadacitinib et le placebo sont donc de -0,28 (IC à 95 % de -0,35 à -0,22; $P < 0,0001$) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de -0,21 (IC à 95 % de -0,30 à -0,12; $P < 0,0001$) dans l'essai SELECT-PsA 2. Dans les deux essais, la différence entre les groupes en ce qui concerne l'amélioration du score au HAQ-DI ne dépasse pas la différence minimale d'importance estimée trouvée dans la documentation pour ce questionnaire, qui est de 0,35. Cependant, dans l'essai SELECT-PsA 1, la proportion de patients obtenant une amélioration d'importance clinique au HAQ-DI à la 12^e semaine est de 33,4 % chez les patients recevant le placebo, de 47,2 % chez ceux recevant l'adalimumab (40 mg) et de 57,9 % chez ceux recevant l'upadacitinib (15 mg); dans l'essai SELECT-PsA 2, cette proportion est de 27,2 % dans le groupe placebo et de 44,6 % dans le groupe upadacitinib.

La productivité au travail est mesurée à l'aide du questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités (WPAI, pour *Work Productivity and Activity Impairment*) chez certains participants de chaque essai. Des diminutions numériques plus grandes de la limitation du travail ou des activités attribuable à la maladie ont été constatées dans les groupes upadacitinib par rapport aux groupes placebo à la 24^e semaine. Bien qu'il semble que la différence minimale d'importance ait été atteinte par les patients recevant l'upadacitinib dans l'étude SELECT-PsA 1 pour ce qui est du présentisme (≥ 20 %) et de la limitation des activités (≥ 20 %), les différences intergroupes entre l'upadacitinib et le placebo ou l'adalimumab pour ce qui est de l'évolution par rapport aux valeurs de départ n'atteignent pas ce seuil. La différence entre les moyennes des moindres carrés de l'upadacitinib et de l'adalimumab pour ce qui est de l'évolution des scores est de -2,5 (IC à 95 % de -6,2 à 1,2), tandis que la différence entre les moyennes des moindres carrés de l'upadacitinib et du placebo est de -13,4 (IC à 95 % de -17,1 à -9,7) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de -12,2 (IC à 95 % de -18,8 à -5,6) dans l'essai SELECT-PsA 2. Comme cette analyse porte sur un petit nombre de patients et qu'il n'existe pas de différence minimale d'importance pour le questionnaire WPAI, on ne sait pas si les différences sont d'importance clinique. Les groupes de patients mentionnent que ce critère d'évaluation est important, mais dans les deux essais, il s'agit d'une variable exploratoire qui n'a pas fait partie des analyses avec ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples.

Mesure des symptômes d'AP

Les deux essais font état de symptômes d'AP comme la fatigue et la douleur. Dans les deux essais, pour ce qui est de l'évolution de la fatigue mesurée à l'aide du questionnaire FACIT-F entre le début de l'étude et la 12^e semaine, on constate une amélioration statistiquement supérieure avec l'upadacitinib à 15 mg qu'avec le placebo. Le changement moyen par rapport aux valeurs de départ est de 6,3 avec l'upadacitinib et de 2,8 avec le placebo dans l'essai SELECT-PsA 1 (différence intergroupe de 3,5; IC à 95 % de 2,4 à 4,7; $P = 0,0004$), et de 5,0 avec l'upadacitinib et de 1,3 avec le placebo dans l'essai SELECT-PsA 2 (différence intergroupe de 3,7; IC à 95 % de 2,0 à 5,4; $P < 0,0001$). La différence intergroupe pour ce qui est de l'amélioration au score FACIT-F à la 12^e semaine dépasse la DMI estimée (3,1 points) dans les deux études. L'effet de l'upadacitinib sur la douleur est incertain, étant donné que ce critère d'évaluation ne fait pas partie de l'analyse hiérarchique et qu'aucune DMI n'a été repérée pour l'échelle numérique d'évaluation de la douleur par le patient en contexte d'AP.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS est mesurée à l'aide des questionnaires SF-36 et EQ-5D-5L dans les deux essais. Seul le score composite de la santé physique du SF-36 fait partie du plan d'analyse statistique hiérarchique avec ajustement pour tenir compte des analyses multiples; dans les deux essais, la différence entre les groupes est statistiquement significative. Dans l'essai SELECT-PsA 1, la différence entre l'upadacitinib à 15 mg et le placebo pour ce qui est du changement moyen par rapport aux valeurs de départ est de 4,67 (IC à 95 % de 3,67 à 5,67; $P = 0,0004$) à l'avantage de l'upadacitinib; dans l'essai SELECT-PsA 2, cette différence est de 3,52 (IC à 95 % de 2,07 à 4,98; $P < 0,0001$), toujours à l'avantage de l'upadacitinib. En ce qui concerne le score composite de la santé mentale, on observe dans les deux essais une amélioration par rapport aux valeurs de départ numériquement supérieure chez les patients recevant l'upadacitinib que chez ceux recevant le placebo; la différence entre les groupes pour ce qui est du changement moyen par rapport au début de l'étude est de 1,70 (IC à 95 % de 0,58 à 2,82) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de 2,98 (IC à 95 % de 1,44 à 4,52) dans l'essai SELECT-PsA 2. De même, les résultats au questionnaire EQ-5D-5L laissent croire qu'il y a de plus grandes améliorations entre le début de l'étude et la 24^e semaine pour ce qui est de l'indice d'utilité et de l'échelle visuelle analogique dans le groupe de l'upadacitinib que dans celui du placebo (deux essais) et dans celui de l'adalimumab (essai SELECT-PsA 1). Pour ce qui est du changement moyen à l'indice d'utilité par rapport aux valeurs de départ, la différence entre l'upadacitinib et l'adalimumab est de 0,03 (IC à 95 % de 0,00 à 0,05), tandis que la différence entre l'upadacitinib et le placebo est de 0,09 (IC à 95 % de 0,06 à 0,11) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de 0,10 (IC à 95 % de 0,06 à 0,14) dans l'essai SELECT-PsA 2. En ce qui a trait au changement moyen à l'échelle visuelle analogique par rapport aux valeurs de départ, la différence entre l'upadacitinib et l'adalimumab est de 2,8 (IC à 95 % de 0,0 à 5,6), alors que la différence entre l'upadacitinib et le placebo est de 10,9 (IC à 95 % de 8,0 à 13,7) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de 6,8 (IC à 95 % de 2,5 à 11,1) dans l'essai SELECT-PsA 2. Si l'on compare l'upadacitinib au placebo dans les deux essais SELECT, la différence moyenne entre les groupes à l'indice d'utilité de l'état de santé du questionnaire EQ-5D-5L atteint la DMI relevée dans la documentation chez la population générale canadienne (moyenne sommaire = 0,056; ÉT = 0,011). D'après ces résultats, le traitement par l'upadacitinib serait associé à une amélioration de la QVLS. Bien que les groupes de patients aient mentionné la QVLS comme étant un résultat important, les mesures de résultats du questionnaire EQ-5D-5L et du score composite de la santé mentale du questionnaire SF-36 ne faisaient pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique et ne sont donc pas ajustées pour tenir compte des comparaisons multiples; en conséquence, les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du risque accru d'erreur de type I.

Mesure de l'atteinte cutanée

L'étendue et la gravité de l'atteinte cutanée sont mesurées dans les deux essais à l'aide du PASI, de l'outil sIGA et du questionnaire d'autoévaluation des symptômes de psoriasis (SAPS, pour *Self-Assessment of Psoriasis Symptoms*). Seuls les patients dont l'atteinte touchait 3 % ou plus de la SC au début de l'étude sont soumis à une évaluation de la réponse PASI. Dans l'essai SELECT-PsA 1, la proportion des patients obtenant une réponse PASI 75 est de 62,6 % dans le groupe upadacitinib, comparativement à 21,3 % dans le groupe placebo; la différence entre les groupes est donc de 41,3 % (IC à 95 % de 32,8 % à 49,8 %; $P < 0,0001$), une différence statistiquement significative favorisant l'upadacitinib. Dans l'essai SELECT-PsA 2, la proportion des patients obtenant une réponse PASI 75 dans le groupe upadacitinib est de 52,3 %, comparativement à 16,0 % dans le groupe placebo; la différence intergroupe est donc de 36,3 % (IC à 95 % de 25,6 % à 46,9 %; $P < 0,001$), une différence statistiquement significative favorisant l'upadacitinib. Le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen

fait savoir que les différences intergroupes pour ce qui est de la réponse PASI 75 sont considérées comme étant d'importance clinique, bien que l'effet réel devrait être évalué par des études distinctes visant expressément les patients ayant une atteinte cutanée.

Seuls les patients qui avaient un score sIGA de 2 ou plus au début de l'étude, et qui ont connu une amélioration d'au moins deux points à la 16^e semaine, sont inclus dans l'évaluation. Dans les deux essais SELECT, on note une différence statistiquement significative dans la proportion des patients obtenant une réponse thérapeutique (score sIGA pour le psoriasis de 0 ou 1) entre le groupe de l'upadacitinib et celui du placebo, à l'avantage de l'upadacitinib. À la 16^e semaine, la proportion de sujets répondants est de 41,9 % parmi les patients recevant l'upadacitinib et de 10,9 % parmi ceux recevant le placebo (différence intergroupe = 31,1 %; IC à 95 % de 24,7 % à 37,5 %; $P < 0,0001$) dans l'essai SELECT-PsA 1; dans l'essai SELECT-PsA 2, cette proportion est respectivement de 36,8 % et de 9,2 % (différence intergroupe = 27,6 %; IC à 95 % de 19,2 % à 36,1 %; $P < 0,0001$).

On note une plus grande réduction du score au SAPS par rapport aux valeurs de départ chez les patients recevant l'upadacitinib que chez ceux recevant le placebo à la 16^e semaine. Dans l'essai SELECT-PsA 1, la différence entre les moyennes des moindres carrés pour cette réduction est de -17,1 (IC à 95 % de -19,6 à -14,6) pour l'upadacitinib par rapport au placebo. L'analyse de supériorité de l'upadacitinib par rapport au placebo fait partie du plan d'analyse statistique tenant compte des analyses multiples de l'essai SELECT-PsA 1; cependant, cette analyse se trouve après l'analyse qui a échoué, de sorte qu'on ne peut effectuer de comparaisons statistiques appropriées. Dans l'essai SELECT-PsA 2, la différence entre les moyennes des moindres carrés des groupes pour ce qui est du changement des scores SAPS par rapport au début de l'étude est statistiquement significative, à l'avantage de l'upadacitinib (-22,9 [IC à 95 % de -27,4 à -18,4], $P < 0,0001$).

Mesure de l'atteinte musculosquelettique

L'effet du traitement sur l'atteinte musculosquelettique est évalué par la mesure de la résolution de l'enthésopathie (d'après l'indice sur l'enthésopathie de Leeds, ou LEI, de l'anglais *Leeds Enthesitis Index*), de la résolution de la dactylite (d'après l'indice sur la dactylite de Leeds, ou LDI, de l'anglais *Leeds Dactylitis Index*) et du changement dans l'atteinte axiale, à l'aide de l'indice d'activité de la spondylarthrite ankylosante de Bath (BASDAI, de l'anglais *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Chez les patients atteints d'enthésopathie au début de l'étude, dans l'essai SELECT-PsA 1, on constate la résolution du problème (LEI = 0) chez une proportion statistiquement supérieure des patients du groupe de l'upadacitinib (53,7 %) que de ceux du groupe du placebo (32,4 %) à la 24^e semaine (différence intergroupe = 21,3 %; IC à 95 % de 13,0 à 29,7; $P = 0,0004$). Dans l'essai SELECT-PsA 2, une proportion numériquement supérieure des patients du groupe upadacitinib connaît une résolution de l'enthésopathie à la 24^e semaine comparativement aux patients du groupe placebo, la différence étant de 27,6 % (IC à 95 % de 17,3 à 37,8); cependant, ce critère d'évaluation ne fait pas partie de l'analyse tenant compte des analyses multiples dans le cadre de cet essai. On ne peut donc effectuer de comparaisons statistiques appropriées, étant donné le risque accru d'erreur de type I. En ce qui concerne la résolution de la dactylite (LDI = 0), elle est constatée chez une proportion numériquement supérieure des patients du groupe upadacitinib comparativement à ceux du groupe placebo à la 24^e semaine, et ce, dans les deux essais. La différence intergroupe est de 36,8 % (IC à 95 % de 25,7 à 47,9) dans l'essai SELECT-PsA 1 et de 30,1 % (IC à 95 % de 13,0 à 47,1) dans l'essai SELECT-PsA 2. Dans le premier essai, ce critère d'évaluation fait partie du plan d'analyse statistique hiérarchique, mais il vient après l'analyse qui a échoué; on ne peut donc effectuer de comparaisons

statistiques appropriées. Dans le second essai, ce critère d'évaluation ne fait pas partie du plan tenant compte des analyses multiples. Ainsi, les résultats touchant ce critère d'évaluation sont considérés comme exploratoires dans les deux essais.

L'évolution de l'atteinte axiale est évaluée lorsqu'il y a spondylite psoriasique au début de l'étude. L'amélioration du score BASDAI du départ à la 24^e semaine est numériquement supérieure avec l'upadacitinib par rapport au placebo dans les deux essais, et aussi par rapport à l'adalimumab dans l'essai SELECT-PsA 1. Dans cet essai, la différence entre les moyennes des moindres carrés de l'upadacitinib et de l'adalimumab est de -0,57 (IC à 95 % de -1,09 à -0,05); pour ce qui est de l'upadacitinib et du placebo, cette différence est de -1,42 (IC à 95 % de -1,94 à -0,90). Dans l'essai SELECT-PsA 2, la différence entre l'upadacitinib et le placebo est de -1,85 (IC à 95 % de -2,55 à -1,15). Ce critère d'évaluation ne fait toutefois pas partie de l'analyse statistique hiérarchique et les résultats doivent donc être considérés comme inconcluants en raison du risque accru d'erreur de type I.

Modifications radiographiques

Les modifications radiographiques ne sont évaluées que dans l'essai SELECT-PsA 1, à l'aide du score de Sharp/van der Heijde (SSH). À la 24^e semaine, si l'on compare l'upadacitinib au placebo, les différences entre les moyennes des moindres carrés pour ce qui est de l'évolution du score SSH par rapport aux valeurs de départ sont statistiquement significatives et avantagent l'upadacitinib (-0,29; IC à 95 % de -0,44 à -0,14; P = 0,0004). D'après le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen, les changements numériques somme toute modestes ne seront vraisemblablement pas d'importance clinique pour les patients sur une période de seulement 24 semaines, et il est difficile d'extrapoler la signification de ces changements durant toute la vie d'un patient atteint d'AP. Plus particulièrement, on ignore si les changements radiographiques observés dans le cadre de l'essai SELECT-PsA 1 concordent avec une amélioration directe et notable sur le plan de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie ou de l'incapacité permanente. Cependant, les observations satisfont l'exigence réglementaire voulant que l'upadacitinib peut inhiber la progression radiographique.

Innocuité

À la 24^e semaine, la proportion des patients de l'essai SELECT-PsA 1 ayant connu un EI apparu en cours de traitement (EIAT) est supérieure dans les groupes recevant l'upadacitinib et l'adalimumab que dans celui recevant le placebo. Dans l'essai SELECT-PsA 2, cette proportion est semblable dans les groupes recevant l'upadacitinib et ceux recevant le placebo. De façon générale, la majorité des EI sont de gravité légère ou modérée; l'EI le plus signalé dans les deux essais est l'infection des voies respiratoires supérieures. La fréquence des EI graves (EIG) et des abandons pour cause d'EI (ACEI) est faible dans tous les groupes d'intervention, généralement sous les 5 %, exception faite du groupe recevant l'upadacitinib à 15 mg dans l'essai SELECT-PsA 2, qui présente la plus forte proportion de patients subissant un EIG (5,7 %) et d'ACEI (7,1 %) parmi les deux essais. Aucun des EIG d'intérêt préétabli n'est signalé par plus de deux patients. À la 24^e semaine, on déplore deux décès survenus en cours de traitement, tous deux dans le groupe placebo. Un décès est survenu hors de la période de traitement (soit plus de 30 jours après la dernière dose) dans le groupe recevant l'upadacitinib.

Évaluation critique

- Les principaux critères d'évaluation comparant l'upadacitinib à l'adalimumab sont mesurés à la 12^e semaine. D'après le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen, une période de 12 semaines pourrait ne pas être suffisante pour que l'adalimumab atteigne son

plein effet. En général, le bénéfice des inhibiteurs des JAK se constate plus tôt que celui des inhibiteurs du TNF; ainsi, les critères d'évaluation mesurés à la 12^e semaine pourraient présenter un biais favorable à l'upadacitinib. Bien que les résultats associés à l'upadacitinib et à l'adalimumab soient cohérents jusqu'à la 24^e semaine, on ne sait pas avec certitude si l'upadacitinib à 15 mg est non-inférieur à l'adalimumab étant donné l'absence d'analyse statistique effectuée à la 24^e semaine. De plus, la réponse ACR20 est le seul critère d'évaluation de l'efficacité pour lequel sont effectuées les comparaisons de non-infériorité et de supériorité; ainsi, on ignore si l'upadacitinib serait non inférieur à l'adalimumab selon d'autres critères d'évaluation importants.

- Certains des critères d'évaluation mesurés dans cet essai pourraient être considérés comme dénués d'importance clinique pour les patients, même si les essais montrent des différences statistiquement significatives. Par exemple, certains critères subjectifs, comme la fatigue ou les changements modestes observés au SSH, pourraient ne pas refléter une amélioration d'importance clinique, surtout s'ils sont mesurés sur une courte période par rapport à la durée de la maladie. Le clinicien expert consulté dans le cadre du présent examen mentionne qu'il est difficile d'extrapoler la signification de ces changements à la vie entière d'un patient atteint d'AP. Par ailleurs, plusieurs des critères d'évaluation définis dans le protocole d'examen de l'ACMTS et abordés dans les essais se trouvaient hors des plans d'analyse statistique hiérarchique, de sorte qu'ils doivent être interprétés à la lumière du risque d'erreur de type I. De plus, les résultats des analyses par sous-groupes préétablies réalisées sur les principaux critères d'évaluation doivent être interprétés avec prudence en raison de la petite taille des échantillons, de l'absence de contrôle du risque d'erreur de type I et du fait que l'essai n'a pas la puissance statistique nécessaire pour vérifier des hypothèses chez ces sous-groupes. À l'instar des résultats concernant des critères d'évaluation ne faisant pas partie du plan d'analyse statistique hiérarchique, les résultats de ces analyses par sous-groupes doivent être interprétés avec prudence.
- Les patients admis à l'essai SELECT-PsA 1 devaient présenter au moins une érosion visible par radiographie, ou la protéine C réactive sensibilité élevée devait dépasser la limite supérieure de la normale, ce qui pourrait jouer sur la généralisabilité des résultats de l'essai. D'après l'expert clinicien consulté dans le cadre du présent examen, une proportion importante des patients vus en pratique clinique ne présentent aucune de ces deux caractéristiques au degré précisé, mais ont tout de même besoin d'un traitement par un ARMMb.
- Bien que les deux études fassent état de données à long terme, soit jusqu'à la 56^e semaine, les données comparatives contre placebo ne vont que jusqu'à la 24^e semaine.
- L'upadacitinib est comparé à un traitement actif (adalimumab) seulement chez les patients n'ayant jamais été exposés à un ARMMb. On ignore si on observerait le même avantage relatif chez les patients ayant connu un échec de traitement par un ARMMb.

Comparaisons indirectes

Description des études

Outre les essais SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2, aucune étude ne compare directement l'upadacitinib à des ARMMb ou à des ARMMsc. Par conséquent, le promoteur a réalisé une comparaison indirecte comprenant une métaanalyse en réseau (MR) qui compare l'efficacité de l'upadacitinib à celle d'inhibiteurs du TNF (l'adalimumab, le certolizumab pégol, l'étanercept, le golimumab, l'infliximab), d'inhibiteurs de l'IL-17 (le sécukinumab, l'ixékizumab), d'un inhibiteur des IL-12/23 (l'ustékinumab), d'un inhibiteur de l'IL-23 (le guselkumab), d'une protéine de fusion CTLA4-Ig (l'abatcept), d'un inhibiteur des JAK (le tofacitinib) et d'un

inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4; l'aprémilast). Les résultats de la CTI sont résumés seulement pour les comparateurs pertinents cernés dans la revue systématique de l'ACMTS. L'efficacité est comparée à la 12^e et à la 24^e semaine, et les résultats sont séparés selon que les patients ont déjà reçu ou non un ARMMb.

Efficacité

De façon générale, chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb, la MR laisse croire que l'upadacitinib à 15 mg serait plus efficace sur le plan de la réponse ACR à la 12^e semaine que d'autres comparateurs, plus précisément un inhibiteur de l'IL-17 (le sécukinumab à 15 mg), un inhibiteur des IL-12/23 (l'ustékinumab à 45 mg) et un inhibiteur de l'IL-23 (le guselkumab); toutefois, à la 24^e semaine, cet avantage ne persiste que par rapport à l'inhibiteur des IL-12/23. L'upadacitinib s'avère aussi plus efficace que l'éta nercept aux 12^e et 24^e semaines pour ce qui est de la réponse PASI; cependant, cet avantage ne s'observe pas pour les autres inhibiteurs du TNF. En revanche, les inhibiteurs de l'IL-17 (le sécukinumab à 300 mg et l'ixékizumab) et l'inhibiteur de l'IL-23 à l'étude (le guselkumab) semblent plus efficaces que l'upadacitinib pour ce qui est de la réponse PASI à la 12^e semaine, bien que seul l'inhibiteur de l'IL-23 soit supérieur à l'upadacitinib à la 24^e semaine. Si l'on regarde les PsARC, l'upadacitinib est plus efficace que le tofacitinib, mais seulement à la 12^e semaine; cette différence n'est pas observée à la 24^e semaine. En ce qui concerne les résultats au HAQ-DI, mesurés chez les sujets répondants à la 12^e semaine selon les PsARC, l'éta nercept s'avère plus efficace que l'upadacitinib, avantage qui n'est pas observé pour les autres inhibiteurs du TNF. À la 24^e semaine, l'adalimumab semble plus efficace que l'upadacitinib. Soulignons que le nombre de comparateurs inclus dans certaines analyses (en particulier le HAQ-DI à la 24^e semaine) est très limité. Pour les autres analyses réalisées, aucune différence n'est relevée entre l'upadacitinib et les comparateurs pertinents. Ainsi, l'upadacitinib ne s'avère pas systématiquement supérieur aux ARMMb ou aux ARMMsc quant aux critères d'évaluations mesurés à la 12^e et à la 24^e semaine.

Chez les patients ayant déjà reçu un ARMMb, l'upadacitinib à 15 mg est seulement supérieur au tofacitinib (inhibiteur des JAK) pour ce qui est de la réponse PASI à la 12^e semaine; cette comparaison n'est pas effectuée à la 24^e semaine. Les autres comparaisons entre l'upadacitinib et les inhibiteurs des IL compris dans la MR ne détectent aucune différence. Les inhibiteurs des IL ne sont pas tous inclus dans toutes les analyses; notamment, l'inhibiteur de l'IL-23 est absent de plusieurs comparaisons. De plus, les inhibiteurs du TNF ne sont inclus dans aucune des analyses de la MR, étant donné qu'il n'y avait pas assez de données admissibles chez les patients ayant déjà reçu un ARMMb; aucune conclusion ne peut donc être tirée sur l'efficacité comparative de l'upadacitinib chez cette population. Enfin, les inhibiteurs des JAK ne sont inclus dans aucune des analyses réalisées à la 24^e semaine; par conséquent, on ignore l'efficacité comparative à long terme de l'upadacitinib et du tofacitinib.

Innocuité

La CTI fournie par le promoteur ne fait pas état de critères d'évaluation de l'innocuité.

Évaluation critique

Plusieurs limites viennent accentuer l'incertitude dans les résultats de la CTI présentés dans cet examen. Mentionnons d'abord la grande hétérogénéité des études retenues pour ce qui est des critères d'inclusion et des caractéristiques des patients. On relève d'importantes différences dans les facteurs pouvant modifier l'effet, comme la durée de la maladie, la prise antérieure d'ARMM et la gravité de la maladie. Ces facteurs sont exacerbés par les variations

dans les critères d'inclusion et d'exclusion des études. Pourtant, aucune analyse de sensibilité ni aucune analyse par sous-groupes n'ont été menées pour évaluer l'effet de ces facteurs sur la comparaison de l'upadacitinib et d'autres médicaments biologiques. La CTI ne comprend pas non plus d'analyses d'autres critères d'évaluation d'importance clinique, comme les symptômes d'AP (p. ex. douleur et fatigue), la QVLS ou l'innocuité.

Dans l'ensemble, il existe une incertitude attribuable à l'hétérogénéité inhérente des essais des réseaux. Le manque de précision des résultats vient également compromettre la robustesse de l'efficacité comparative. Les résultats de la CTI fournie par le promoteur doivent donc être interprétés avec prudence.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Chacun des deux essais SELECT comprend deux périodes d'étude. Au moment du présent examen, on dispose de données jusqu'à la fin de la période 1 (56 semaines). La période 1 de l'essai SELECT-PsA 1 comprend 24 semaines menées à double insu contre placebo et comparateur actif (avec répartition aléatoire), suivies de 32 semaines en insu où les patients reçoivent soit le traitement à l'étude, soit le comparateur actif. Dans l'essai SELECT-PsA 2, la période 1 comprend 24 semaines à double insu contre placebo (avec répartition aléatoire), suivies de 32 semaines de traitement par l'upadacitinib. Dans les deux essais, à la 24^e semaine, tous les patients du groupe placebo passent au traitement par l'upadacitinib à 15 mg ou à 30 mg par jour (selon la répartition aléatoire initiale, dans un rapport 1:1). Les données de la 56^e semaine utilisent l'ensemble de données observées, et aucune méthode n'est employée pour tenir compte des comparaisons multiples.

Efficacité

Dans les deux essais, les résultats à la fin de la période 1 (à la 56^e semaine) laissent entendre que les améliorations observées à la 24^e semaine dans les critères d'évaluation cliniques et dans les résultats rapportés par les patients chez les personnes recevant l'upadacitinib à 15 mg une fois par jour depuis le début de l'étude se maintiennent tout au long de la période. On note également des améliorations sur ces plans chez les patients des groupes placebo qui sont passés à l'upadacitinib à 15 mg à la 24^e semaine; la trajectoire vers l'obtention d'une réponse ou d'une amélioration dans les critères d'évaluation après l'amorce du traitement par l'upadacitinib est semblable chez ces patients que chez ceux ayant reçu l'upadacitinib dès le départ, et ce, dans les deux essais. Dans l'essai SELECT-PsA 1, on constate des améliorations numériquement supérieures avec l'upadacitinib qu'avec l'adalimumab pour plusieurs critères d'évaluation. Par exemple, la différence dans les taux de réponse ACR20 entre le groupe recevant l'upadacitinib à 15 mg (y compris les patients recevant initialement le placebo qui sont passés à l'upadacitinib) et celui recevant l'adalimumab est de 6,3 % (IC à 95 % de 0,3 à 12,2), et la différence dans la proportion des patients obtenant une AMM est de 7,6 % (IC à 95 % de 0,4 à 14,8).

Innocuité

Le profil d'innocuité de l'upadacitinib à prise orale à 15 mg une fois par jour sur 56 semaines concorde avec le profil observé durant la période à double insu de 24 semaines dans les essais SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2, et aucun problème inattendu n'est signalé. Dans l'analyse à la 56^e semaine, les effets néfastes sont présentés sous forme de taux d'événements ajustés en fonction de l'exposition et sont regroupés de sorte que les données concernant l'exposition à l'upadacitinib portent sur les patients du groupe upadacitinib et

ceux groupe placebo qui sont ensuite passés à l'upadacitinib. Dans l'essai SELECT-PsA 1, l'incidence ajustée selon l'exposition d'au moins un EI est de 265,9 événements par 100 patients-année (PA) dans le groupe de l'adalimumab et de 281,1 événements par 100 PA dans le groupe de l'upadacitinib. Dans l'essai SELECT-PsA 2, cette incidence est de 260,6 événements par 100 PA (groupe combiné de patients recevant l'upadacitinib). Étant donné que l'exposition totale à l'upadacitinib est plus longue, les patients recevant ce médicament sont proportionnellement plus nombreux que ceux recevant l'adalimumab à subir les EI suivants, en majorité de nature infectieuse (incidence en nombre d'événements par 100 PA) : infections urinaires (3,6 pour l'adalimumab et 6,7 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 1; 9,8 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 2), bronchite (2,9 pour l'adalimumab et 5,7 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 1; 8,8 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 2), hypertension artérielle (2,7 pour l'adalimumab et 5,6 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 1; 5,7 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 2) et grippe (0,8 pour l'adalimumab et 3,2 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 1; 5,2 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 2). Le zona est aussi signalé chez une plus grande proportion des patients traités par l'upadacitinib (3,9 par 100 PA dans l'essai SELECT-PsA 1 et 3,8 par 100 PA dans l'essai SELECT-PsA 2) que de ceux traités par l'adalimumab (0,5 par 100 PA). On constate un déséquilibre entre les groupes pour ce qui est d'autres EI notables, notamment l'élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) et les troubles hépatiques, signalés plus souvent chez les groupes recevant l'upadacitinib et l'adalimumab dans l'essai SELECT-PsA 1 que chez les patients de l'essai SELECT-PsA 2. L'élévation du taux de CPK a une incidence de 7,3 par 100 PA pour l'adalimumab et de 11,9 par 100 PA pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 1, et de 5,2 par 100 PA pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 2. Les troubles hépatiques sont signalés chez une plus forte proportion des patients traités par l'adalimumab (toujours en événements par 100 PA : 24,9 pour l'adalimumab et 19,1 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 1; 4,8 pour l'upadacitinib dans l'essai SELECT-PsA 2); ces effets pourraient être faussés par l'utilisation plus fréquente du méthotrexate chez les patients de l'essai SELECT-PsA 1 que chez ceux de l'essai SELECT-PsA 2. Le taux d'ACEI est de 7,4 par 100 PA pour l'adalimumab (SELECT-PsA 1), et de 4,6 par 100 PA et 10,0 par 100 PA pour l'upadacitinib (essais SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2, respectivement). En tout, cinq décès sont survenus avant la fin de la période 1 dans les groupes pertinents, ce qui comprend les décès inclus dans les données de la 24^e semaine. Ceux-ci comptent des décès survenus au cours du traitement (dans les 30 jours suivant la dernière dose d'upadacitinib ou dans les 70 jours suivant la dernière dose d'adalimumab) et des décès survenus hors de la période de traitement. On déplore un décès survenu au cours du traitement dans le groupe de l'adalimumab et deux décès survenus hors de la période de traitement dans le groupe recevant l'upadacitinib à 15 mg. Les deux autres patients décédés étaient dans les groupes placebo.

Évaluation critique

L'interprétation des résultats à long terme sur les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité à la 56^e semaine est limitée par l'absence de contrôle par placebo dans les deux essais, ainsi que par l'absence de comparateur dans l'essai SELECT-PsA 2. De plus, les thérapies de fond pouvaient être modifiées. En conséquence, il est difficile de départager l'effet du médicament à l'étude de celui des modifications apportées aux traitements de fond. En outre, étant donné que tous les patients savent qu'ils reçoivent un traitement actif (l'upadacitinib ou l'adalimumab), les résultats déclarés par les patients pourraient être biaisés. Dans l'évaluation des données à long terme, aucun ajustement n'est fait pour tenir compte des analyses multiples; étant donné le grand nombre d'analyses réalisées, il existe un risque

accru d'erreur de type I. Par conséquent, la prudence s'impose dans l'interprétation des données sur les 56 semaines.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 2 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout-utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes (18 ans et plus) atteints d'AP évolutive ayant connu une réponse insuffisance à un ARMM ou ayant une intolérance ou des contreindications aux ARMM
Traitement	Séquence thérapeutique amorcée par l'upadacitinib en monothérapie ou en combinaison avec un ARMM non biologique (sans stratification)
Prix indiqué	48,68 \$ le comprimé de 15 mg d'upadacitinib
Cout par cycle	Le promoteur présume que 58 % des patients recevraient également du méthotrexate (à 7,5 mg par semaine); par conséquent, le cout annuel total combiné de l'upadacitinib, utilisé avec le méthotrexate ou non, est de 17 867 \$.
Comparateurs	Séquences thérapeutiques amorcées avec : <ul style="list-style-type: none"> • Population n'ayant jamais reçu d'ARMMb <ul style="list-style-type: none"> ◦ anti-TNF (étanercept, infliximab, certolizumab pégol, adalimumab, golimumab) ◦ inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab, ixékizumab) ◦ inhibiteur des IL-12/23 (ustékinumab) ◦ inhibiteur de la PDE4 (aprémilast) • Population ayant déjà reçu un ARMMb <ul style="list-style-type: none"> ◦ inhibiteurs de l'IL-17 (sécukinumab, ixékizumab) ◦ inhibiteur des IL-12/23 (ustékinumab)
Perspective	Système public de soins de santé au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	Vie entière (48,5 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> • MR commandée par le promoteur non publiée pour ce qui est de l'efficacité (réponse ACR20/50/70, PsARC, HAQ-DI et réponse PASI 50/75/90) • Essais SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 pour ce qui est des valeurs d'utilité de l'état de santé (EQ-5D) et des caractéristiques de départ des patients

Aspect	Description
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> Population n'ayant jamais reçu d'ARMMb Les séquences thérapeutiques comprenant l'aprémilast et l'upadacitinib se trouvent sur la limite d'efficacité; tous les autres traitements sont soit dominés, soit largement dominés RCED = 37 233 \$ l'AVAQ gagnée (coûts différentiels de 16 483 \$; gain de 0,443 AVAQ) par rapport à la séquence de l'aprémilast Population ayant déjà reçu un ARMMb Seul l'upadacitinib se trouve sur la limite d'efficacité; tous les autres traitements sont dominés
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Les traitements modélisés ne reflètent pas pleinement la pratique clinique au Canada. L'inclusion de l'aprémilast chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb n'est pas appropriée, étant donné qu'aucune entente sur le prix n'a encore été conclue avec l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (APP); la généralisabilité des résultats pourrait être limitée, étant donné qu'il n'y a pas de stratification selon que l'upadacitinib est offert en monothérapie ou en traitement combiné. L'efficacité clinique de l'upadacitinib selon la modélisation est incertaine. La MR commandée par le promoteur présente des limites, en raison desquelles l'examen clinique de l'ACMTS conclut que les résultats doivent être interprétés avec prudence. À la lumière de l'ensemble des données probantes, l'examen clinique ne constate aucune différence d'efficacité entre, d'une part, l'upadacitinib et, d'autre part, les ARMMb et les ARMMsc, pour ce qui est des PsARC, de la réponse PASI, du changement au HAQ-DI et de la réponse ACR. En outre, l'efficacité à long terme de l'upadacitinib est éminemment incertaine, étant donné la paucité des données. Dans son modèle, le promoteur illustre un changement aux PsARC. D'après les commentaires du clinicien expert consulté par l'ACMTS, bien qu'il s'agisse d'une exigence de certaines provinces ou certains territoires, en pratique clinique, les PsARC ne sont pas couramment utilisés pour mesurer la réponse. Le fait que les traitements ultérieurs soient autorisés introduit un biais à l'avantage de l'upadacitinib, tant pour ce qui est des coûts que pour ce qui est des effets; cette pratique ne reflète pas ce qui se fait au Canada.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> L'ACMTS a entrepris une réanalyse afin de retirer l'aprémilast et les traitements ultérieurs et de tenir compte du gaspillage pour l'infliximab. Elle a également réalisé une analyse de scénario dans laquelle elle présume que tous les patients traités par l'adalimumab reçoivent le biosimilaire au prix courant disponible. Il a été impossible de pallier les limites des données cliniques. Les résultats de la réanalyse de l'ACMTS laissent entendre que l'upadacitinib serait dominé (soit plus coûteux et moins efficace) par l'étanercept chez les patients n'ayant jamais reçu d'ARMMb et par le sécukinumab chez ceux ayant déjà reçu un ARMMb. À la lumière de l'analyse du scénario de référence de l'ACMTS, une réduction de prix de 5 % à 27 % serait nécessaire pour que l'upadacitinib atteigne la limite de rentabilité.

ACR = American College of Rheumatology; AP = arthrite psoriasique; ARMM = antirhumatismal modificateur de la maladie; ARMMb = antirhumatismal modificateur de la maladie biologique; ARMMsc = antirhumatismal modificateur de la maladie synthétique ciblé; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsARC = Psoriatic Arthritis Response Criteria

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- L'augmentation de la part de marché des ARMMb chez les patients atteints d'AP est incertaine et pourrait être surestimée.
- Il y a de l'incertitude quant aux hypothèses sur la pénétration du marché par l'upadacitinib, notamment les parts de marché qu'il ravirait aux comparateurs, et sur l'aspect fonctionnel et généralisable de l'impact budgétaire en contexte canadien.

- Les couts projetés de l'adalimumab sont surestimés, vu l'arrivée récente de nouveaux biosimilaires.
- La quote part des patients est comprise dans l'analyse de référence; elle est retirée de la réanalyse.

La réanalyse de l'ACMTS comprend les changements suivants : retrait de la quote part des patients, ajout de couts administratifs supplémentaires, ce qui réduit les économies associées à l'upadacitinib. Si l'on utilise le prix du biosimilaire de l'adalimumab pour tous les patients suivant ce traitement, l'upadacitinib n'est plus rentable. De même, le cout différentiel associé à l'upadacitinib est plus grand lorsqu'on présume que 100 % des couts pour l'infliximab et l'étanercept sont ceux des biosimilaires. D'après la réanalyse, l'impact budgétaire triennal pourrait aller d'un cout différentiel d'environ 3,1 millions de dollars à des économies d'environ 2,5 millions de dollars.

Comme l'ACMTS n'avait pas de moyen facile de revoir les traitements remplacés par l'upadacitinib, et étant donné qu'elle ignore les prix réels payés par les régimes d'assurance médicaments, l'impact budgétaire du remboursement de l'upadacitinib dans l'indication à l'étude est incertain.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 16 juin 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.