Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

STELARA[MC] – Maladie de Crohn

OCTOBRE 2017

Marque de commerce : Stelara
Dénomination commune : Ustekinumab
Fabricant : Janss. Inc
Formes : Solution injectable sous-cutanée (seringue) et solution pour perfusion intraveineuse
Teneurs : 90 mg/ml (1 ml) et 5 mg/ml (26 ml)

Avis d'ajout d'une indication reconnue aux listes des médicaments – Médicament d'exception (teneur de 90 mg/ml)

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception (teneur de 5 mg/ml)

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Stelara[MC] pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave et d'inscrire la fiole de 5 mg/ml pour cette indication.

Indication reconnue pour le paiement :

- pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Crohn modérée à grave lorsque les anti-TNFα inscrits sur les listes des médicaments pour le traitement de cette maladie sont non tolérés, inefficaces ou contre-indiqués. Par inefficacité, on entend l'absence ou la perte d'un effet clinique bénéfique chez le patient après l'administration de la totalité des doses recommandées en traitement d'induction pour l'anti-TNFα utilisé.

  Les conditions requises pour octroyer la première autorisation dans les cas de contre-indication sont les suivantes :

  - La maladie est toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes. L'essai d'un immunosuppresseur doit avoir été d'au moins 8 semaines.
    ou
  - La maladie est toujours active malgré un traitement par les corticostéroïdes, à moins d'intolérance importante ou de contre-indication aux corticostéroïdes, lorsque les immunosuppresseurs sont contre-indiqués, non tolérés ou qu'ils ont été inefficaces dans le passé lors d'un épisode similaire après un traitement combiné avec des corticostéroïdes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Lors de la demande initiale, le médecin devra préciser, pour chacun des anti-TNFα utilisés, la nature de l'intolérance, la contre-indication ou la justification de l'échec thérapeutique en y incluant la durée du traitement.

L'autorisation initiale est donnée pour une durée maximale de 4 mois.

Lors de demandes subséquentes, le médecin devra fournir l'évidence d'un effet clinique bénéfique. Chacune des demandes sera alors autorisées à raison de 90 mg toutes les 8 à 12 semaines pour une durée maximale de 12 mois.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal humain inhibant la bioactivité des interleukines humaines IL-12 et IL-23. Il est indiqué notamment pour « le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα), ou qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes ». Actuellement, trois agents biologiques sont inscrits sur les listes dans la section des médicaments d'exception pour le traitement de la maladie de Crohn : l'adalimumab (Humira[MC]), l'infliximab (Inflectra[MC]) et le vedolizumab (Entyvio[MC]). Il s'agit de la première évaluation de Stelara[MC] pour cette indication par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celle de Feagan (2016), qui rapporte les résultats de deux études d'induction (UNITI-1 et UNITI-2) et d'une étude de maintien (IM-UNITI), a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée afin de soutenir l'analyse pharmacoéconomique.

UNITI-1 et UNITI-2

Ce sont deux essais de phase 3 multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et à double insu. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'induction avec l'ustekinumab chez des adultes atteints de la maladie de Crohn depuis au moins trois mois. Les patients inclus devaient présenter un score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 à 450 points. Dans UNITI-1, ils devaient également avoir fait usage d'au moins un inhibiteur du TNFα (anti-TNFα) et ne pas avoir répondu au traitement ou y être intolérants. Dans UNITI-2, ils devaient avoir présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux corticostéroïdes ou aux immunomodulateurs. Ils pouvaient avoir fait usage d'un anti-TNFα, mais ne devaient pas avoir présenté un échec au traitement ou y être intolérants. Dans ces études, les patients ont été répartis pour recevoir, par voie intraveineuse, une dose unique d'ustekinumab de 130 mg ou d'environ 6 mg/kg ou un placebo. L'objectif d'évaluation principal est la réponse clinique à la semaine 6, définie par une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à la valeur initiale ou un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ayant un score de 220 à 248 points à l'inclusion. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée. Seuls les résultats relatifs à la dose recommandée au Canada pour l'induction d'environ 6 mg/kg sont retenus. Les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

résultats les plus pertinents, obtenus selon la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats d'efficacité des essais UNITI-1 et UNITI-2 (Feagan 2016)

Paramètre d'évaluation[a]	UNITI-1		UNITI-2	
	Ustekinumab[b] n = 249	Placebo n = 247	Ustekinumab[b] n = 209	Placebo n = 209
Réponse clinique à la semaine 6[c]	33,7 % p = 0,003	21,5 %	55,5 % p < 0,001	28,7 %
Rémission clinique à la semaine 8[d]	20,9 % p < 0,001	7,3 %	40,2 % p < 0,001	19,6 %
Réponse clinique à la semaine 8[c]	37,8 % p < 0,001	20,2 %	57,9 % p < 0,001	32,1 %

a Exprimé en proportion de patients.
b Ustekinumab à une dose d'environ 6 mg/kg par voie intraveineuse.
c Définie par une diminution d'au moins 100 points au score *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) par rapport à la valeur initiale ou un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ayant un score de 220 à 248 points à l'inclusion. Le CDAI permet d'évaluer l'intensité de la maladie et les scores varient de 0 à 600, 600 représentant l'atteinte la plus grave.
d Définie par un score CDAI inférieur à 150 points.

IM-UNITI

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement de maintien avec l'ustekinumab chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Les patients inclus devaient avoir reçu de l'ustekinumab au cours de l'étude UNITI-1 ou UNITI-2 et avoir obtenu une réponse clinique à la semaine 8. Ils ont été répartis pour recevoir, par voie sous-cutanée, de l'ustekinumab 90 mg toutes les 8 semaines, de l'ustekinumab 90 mg toutes les 12 semaines ou un placebo. L'objectif d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 44, définie par un score CDAI inférieur à 150 points. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée. Les résultats les plus pertinents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'essai IM-UNITI (Feagan 2016)

Paramètre d'évaluation[a] Valeur p par rapport au placebo	**Ustekinumab 90 mg toutes les 8 semaines n = 128**	**Ustekinumab 90 mg toutes les 12 semaines n = 129**	**Placebo n = 131**
Rémission clinique[b]	53,1 % p = 0,005	48,8 % p = 0,04	35,9 %
Réponse clinique[c]	59,4 % p = 0,02	58,1 % p = 0,03	44,3 %
Rémission clinique durable[d]	(n = 78) 66,7 % p =0,007	(n = 78) 56,4 % p = 0,19	45,6 % (n = 79)
Rémission sans corticostéroïdes[e]	46,9 % p = 0,004	42,6 % p = 0,04[f]	29,8 %
Rémission clinique parmi les patients provenant de UNITI-1[g]	41,1 % p = 0,10 (n = 56)	38,6 % p = 0,14[f] (n = 57)	26,2 % (n = 61)

a Résultat à la semaine 44, exprimé en proportion de patients.
b Définie par un score au *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) inférieur à 150 points. Le CDAI permet d'évaluer l'intensité de la maladie et les scores varient de 0 à 600, 600 représentant l'atteinte la plus grave.
c Définie par une diminution d'au moins 100 points du score CDAI par rapport à la valeur lors de l'inclusion dans l'étude d'induction ou un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ayant un score de 220 à 248 points à l'inclusion dans l'étude d'induction.
d Définie par une rémission clinique à l'entrée dans l'étude de maintien et à la semaine 44.
e Définie par un score CDAI inférieur à 150 points chez les patients ne recevant pas de corticostéroïdes à la semaine 44.
f En raison de l'analyse statistique hiérarchique, le résultat pour ce paramètre est considéré comme exploratoire.
g Les patients inclus dans UNITI-1 devaient avoir fait usage d'au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNFα) et ne pas avoir répondu au traitement ou y être intolérants.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est acceptable, la répartition aléatoire est adéquate, le double insu est respecté et la population est comparable entre les groupes pour chacune des études. Toutefois, le choix du comparateur est discutable puisque l'utilisation d'un anti-TNFα au lieu d'un placebo aurait été plus pertinente. Le score CDAI des patients à l'inclusion est caractéristique des patients atteints de maladie de Crohn modérée à grave. Les sujets inclus dans UNITI-1 et UNITI-2 diffèrent quant à l'utilisation préalable d'anti-TNFα, ce qui permet d'évaluer l'efficacité de l'ustekinumab chez les différentes populations traitées en pratique clinique. Par ailleurs, les paramètres d'évaluation principaux et secondaires sont jugés pertinents, notamment la rémission sans corticostéroïdes. De fait, ces derniers s'accompagnent d'effets indésirables et de complications notables, particulièrement s'ils sont prescrits à fortes doses ou sur une longue période.

Les résultats des études d'induction démontrent que l'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour induire une réponse ainsi qu'une rémission clinique. De plus, l'ustekinumab s'est avéré plus efficace que le placebo pour maintenir une rémission clinique ainsi qu'une réponse clinique à la semaine 44, que les produits soient administrés toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines. Les résultats sont également en faveur de l'ustekinumab en cas d'administration toutes les 8 semaines pour la rémission clinique durable et la rémission sans corticostéroïdes. Pour ce dernier paramètre, les résultats semblent numériquement en faveur de l'ustekinumab administré toutes les 12 semaines, mais ceux-ci doivent être considérés comme exploratoires, en raison de l'analyse statistique hiérarchique. Les résultats concernant la rémission clinique parmi les patients ayant eu un échec à au moins un anti-TNFα ou étant

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

intolérants à celui-ci ne sont pas statistiquement en faveur de l'ustekinumab. Cependant, la faible puissance statistique limite les conclusions pouvant être tirées de cette analyse de sous-groupe.

Innocuité
La fréquence des effets indésirables rapportés avec l'ustekinumab et le placebo est semblable. Les plus fréquents sont l'arthralgie, la rhinopharyngite, les infections et les céphalées. Un faible pourcentage de patients a présenté une infection sérieuse et une réaction au site d'injection. Par ailleurs, le pourcentage de patients chez qui l'on a décelé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab est de 2,3 %, ce qui est considéré comme faible. L'ustekinumab est donc globalement bien toléré. De surcroît, les données recueillies lors de son usage pour le traitement d'autres conditions médicales rassurent quant à son innocuité à long terme.

Méta-analyse en réseau
La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité relative de l'ustekinumab pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave, chez les patients ayant eu un échec aux traitements conventionnels ou à au moins un anti-TNFα. Les études incluses portent sur l'adalimumab, l'infliximab, l'ustekinumab et le vedolizumab. Cette méta-analyse comporte plusieurs limites. En effet, les études incluses sont de durées variables et les objectifs principaux et secondaires ne sont pas évalués au même moment. De plus, il existe une hétérogénéité importante quant aux populations, principalement au regard de l'utilisation préalable d'agents biologiques ou concomitante de corticostéroïdes, ainsi qu'à la durée de la maladie. Plusieurs analyses ont été effectuées, notamment des analyses de sensibilité sur certains paramètres, mais plusieurs sources d'hétérogénéité pouvant avoir une influence sur les résultats n'ont pas fait l'objet d'une telle analyse. L'INESSS estime que cette méta-analyse en réseau présente trop de limites pour que ses conclusions soient retenues.

Besoin de santé
La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire des intestins qui se caractérise par des poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Elle peut atteindre toute section du tractus gastro-intestinal. Son traitement a pour objectif de réduire l'inflammation, d'induire une réponse et une rémission clinique, ainsi que de les maintenir afin de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, d'éviter les hospitalisations et de retarder la chirurgie. Le traitement de la maladie de Crohn débute en général par des aminosalicylates. Lorsqu'elle évolue, des immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Des corticostéroïdes peuvent être ajoutés ponctuellement en présence de symptômes importants ou encore de façon continue si les symptômes tendent à réapparaître lorsque le sevrage est tenté. Chez les patients pour qui ces traitements ne permettent pas d'obtenir une réponse satisfaisante ou chez ceux qui ne peuvent les recevoir, un anti-TNFα est alors administré. À la suite de l'essai d'anti-TNFα ou en présence d'une contre-indication à ces derniers, l'utilisation d'un médicament ayant un autre mécanisme d'action est souhaitable. Actuellement, le vedolizumab, qui s'administre par voie intraveineuse, est le seul traitement disponible. L'arrivée d'une option de traitement par voie sous-cutanée pourrait être un choix privilégié par certains patients. L'ustekinumab pourrait donc combler un besoin de santé.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'ustekinumab satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Les données proviennent d'études de bonne qualité méthodologique.
- L'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour induire une réponse et une rémission clinique, peu importe l'usage antérieur d'anti-TNFα.
- L'ustekinumab est globalement bien toléré.
- L'ustekinumab pourrait combler un besoin de santé, particulièrement chez les patients ayant présenté un échec aux anti-TNFα ou en présence d'une contre-indication à ces derniers.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti de la fiole d'ustekinumab de 130 mg pour perfusion intraveineuse et celle de 90 mg pour injection sous-cutanée est de 2 079,84 $ et 4 311,72 $, respectivement. Son coût annuel de traitement, comprenant une dose d'environ 6 mg/kg administrée par voie intraveineuse à la semaine 0, suivie d'une dose de 90 mg administrée par voie sous-cutanée à la semaine 8, puis toutes les 8 ou 12 semaines par la suite, varie de 23 486 $ à 32 110 $ la première année et de 21 559 $ à 30 182 $ la deuxième année. Son coût de traitement la première année est supérieur à celui d'Inflectra[MC] (16 800 $); il se situe dans l'intervalle de celui de l'adalimumab (21 427 $ à 35 712 $) et de part et d'autre de celui du vedolizumab (26 320 $). Les mêmes constats s'appliquent la deuxième année. Ces coûts sont calculés pour une personne dont la masse corporelle est de 70 kg.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels de l'ustekinumab dans le traitement de la maladie de Crohn modérément à sévèrement active, comparativement à l'infliximab, à l'adalimumab, au vedolizumab et aux traitements standards. Ces derniers correspondent aux immunomodulateurs et aux corticostéroïdes. L'analyse inclut deux populations, soit les patients qui ont connu un échec des traitements standards et ceux n'ayant pas répondu aux anti-TNFα. De plus, elle tient compte de différentes fréquences d'administration de l'ustekinumab. Cette analyse présente les caractéristiques suivantes :

- un arbre décisionnel qui modélise la réponse au traitement lors de son induction, selon trois états de santé : la rémission, la réponse et l'absence de réponse. Pour la phase de maintien, un modèle de Markov simule la réponse au traitement selon ces trois états de santé, de même que la perte de réponse, l'échec du traitement, la chirurgie et le décès;
- un horizon temporel de 25 ans;
- des données d'efficacité provenant des études UNITI pour l'ustekinumab et de la méta-analyse en réseau non publiée pour les autres agents biologiques;
- des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé provenant de la documentation scientifique;
- une perspective sociétale dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, de suivi de la maladie, des infections sérieuses, de la chirurgie et de la perte de productivité du patient.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

La comparaison portant sur les autres agents biologiques ne peut être retenue puisque les données de la phase d'induction proviennent de la méta-analyse en réseau qui a été rejetée. Par conséquent, seule l'analyse portant sur l'ustekinumab comparativement aux meilleurs soins de soutien est considérée. De plus, les résultats retenus sont ceux portant sur la fréquence d'administration mixte de l'ustekinumab, soit toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines, selon les besoins des patients.

Ratios coût-utilité différentiels de l'ustekinumab comparativement aux traitements standards pour le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave chez les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement aux anti-TNFα

Perspective sociétale Horizon temporel de 25 ans		**Ustekinumab**[a]	**Traitements standards**	**Résultat différentiel**
FABRICANT				
QALY par patient		8,42	8,05	0,37
Coût total par patient		557 227 $	540 853 $	16 374 $
Ratio coût-utilité différentiel				44 151 $/QALY gagné
INESSS				
QALY par patient		8,42	8,05	0,37
Coût total par patient		568 283 $	551 200 $	17 083 $
Ratio coût-utilité différentiel[b]				< 46 141 $/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes[b,c]	< 35 425 $/QALY gagné à < 56 856 $/QALY gagné		

QALY : Année de vie pondérée par la qualité.

a L'ustekinumab est administré toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines.

b La perte d'efficacité modélisée de l'ustekinumab serait surestimée et, par conséquent, les ratios différentiels seraient surestimés.

c Ratio estimé en diminuant ou en augmentant la proportion de jours de travail affectés par l'absentéisme et le présentéisme.

L'INESSS juge que l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente de façon adéquate l'évolution de la condition médicale. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments clés, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels, notamment :

- La proportion des patients ayant un échec aux anti-TNFα et qui utiliseront l'ustekinumab toutes les 8 semaines et toutes les 12 semaines en phase de maintien est de 90 % et 10 %, respectivement. Cette estimation est issue des données de statistiques de facturation de la RAMQ. Cela a un effet à la hausse sur le ratio.
- La proportion des patients en rémission dans le groupe recevant les traitements standards de la phase d'induction a été modifiée afin de refléter celle de l'étude UNITI-1. Cette modification diminue légèrement le ratio.
- Les données d'efficacité après un an de traitement sont extrapolées à partir des données provenant de la documentation scientifique, lesquelles portent sur les anti-TNFα. Selon les experts consultés, la perte d'efficacité serait surestimée avec l'ustekinumab, mais d'une ampleur difficilement quantifiable. Par conséquent, les ratios seraient surestimés.

À la suite de ces modifications, les résultats démontrent que l'ustekinumab, comparé aux traitements standards, est une stratégie efficiente avec un ratio de 46 141 $/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) selon la perspective sociétale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En conclusion, selon l'INESSS, l'ustekinumab satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave chez les patients qui ne peuvent bénéficier d'un traitement aux anti-TNFα, lorsque la comparaison est faite avec les traitements standards. Toutefois, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'efficience de l'ustekinumab par rapport à celle des autres agents biologiques remboursés pour cette maladie.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Conséquences sur la santé de la population

Conséquence sur la productivité

Les patients atteints de la maladie de Crohn présentent des symptômes qui peuvent être particulièrement incommodants, tels que des selles fréquentes et le besoin urgent de se rendre aux toilettes. Ces symptômes peuvent affecter la vie quotidienne des patients ainsi qu'engendrer un stress et de la fatigue, et les obliger à s'absenter du travail. De l'avis des experts consultés, certaines personnes peuvent perdre leur emploi, car la nature de leur travail peut faire que l'employeur ne peut tolérer leurs absences répétées ou leur présentéisme. Selon un rapport produit en 2012 par la fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin, 43 % des personnes atteintes de ces maladies, dont la maladie de Crohn, et qui occupaient un emploi ont dû prendre des congés en raison de leur maladie. En effet, il est estimé que 7,2 jours de travail par personne par année sont perdus en raison leur maladie. L'ustekinumab permet d'induire une réponse et une rémission clinique chez des patients qui ont déjà fait l'essai d'un anti-TNFα. Compte tenu de cette amélioration sur le plan des symptômes, il est possible que l'ustekinumab ait un effet favorable au regard de ces conséquences.

Conséquences de l'usage des corticostéroïdes oraux

Malgré l'optimisation du traitement standard, l'utilisation de corticostéroïdes peut être nécessaire si la maladie de Crohn demeure active. Leur usage s'accompagne d'effets indésirables et de complications, particulièrement lorsqu'ils sont prescrits à fortes doses ou pendant longtemps. Parmi les plus sérieux figurent la diminution de la tolérance au glucose, l'athérosclérose, l'ostéoporose ainsi que la survenue de fractures.

Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée par le fabricant repose sur une approche épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise souffrant de la maladie de Crohn active modérée à grave, qui a présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à au moins un anti-TNFα, ou qui a présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes. Dans cette analyse, il est supposé que :

- La prévalence de la maladie de Crohn est de 0,36 % au Québec.
- La proportion de patients atteints d'une maladie active modérée à grave est de [redacted] %.
- La proportion des patients admissibles au traitement par un agent biologique est de [redacted] %, avec un taux de croissance annuelle des patients de [redacted] %.
- La proportion des patients couverts par la RAMQ est [redacted] %.
- [redacted] % des patients atteints de la maladie de Crohn modérée à grave ont présenté un échec aux traitements standards.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les parts de marché de l'ustekinumab seraient de [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % au cours des trois prochaines années; elles proviendraient d'Inflectra[MC], de l'adalimumab et du vedolizumab. À ces patients s'ajoutent les [redacted] déjà traités par l'ustekinumab par le biais de la mesure du patient d'exception.
- [redacted] % des patients sous ustekinumab le reçoivent toutes les 8 semaines et [redacted] % toutes les 12 semaines.

Impact budgétaire de l'ajout d'une indication de paiement à Stelara[MC] sur la *Liste des médicaments* pour le traitement de la maladie de Crohn

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]					
Fabricant[b]	RAMQ	8 259 843 $	11 487 748 $	15 957 805 $	35 705 396 $
	Nombre de personnes	277	386	537	1 199
INESSS[c]	RAMQ	8 650 459 $	9 140 233 $	9 484 258 $	27 274 950 $
	Nombre de personnes	302	319	331	331[d]
IMPACT NET					
Fabricant[a,b]	RAMQ	547 823 $	1 067 830 $	1 776 823 $	3 392 476 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 227 840 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			38 141 247 $
INESSS[c,e]	RAMQ[f]	8 071 753 $	8 168 222 $	8 256 474 $	24 496 449 $
	RAMQ[g]	164 914 $	873 844 $	962 097 $	2 000 855 $
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[h]			23 385 256 $
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés[i]			40 391 967 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b L'indication de paiement concerne les patients qui ont présenté une réponse insatisfaisante, une perte de réponse ou une intolérance aux immunomodulateurs ou à un anti-TNFα, ou qui ont présenté une réponse inadéquate, une intolérance ou une dépendance aux corticostéroïdes.
c L'indication de paiement concerne les patients qui présentent une intolérance ou une contre-indication, ou bien qui n'ont pas répondu aux anti-TNFα.
d Ce nombre total est basé sur l'hypothèse selon laquelle un même patient peut être traité, donc comptabilisé, pour chacune des 3 années.
e Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
f Les estimations ne tiennent pas compte des coûts qui sont engendrés par l'ustekinumab pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception.
g Les estimations tiennent compte des coûts qui sont engendrés par l'ustekinumab pour cette indication par le biais de la mesure du patient d'exception.
h La proportion de nouveaux patients sous vedolizumab et ustekinumab est diminuée de 25 %.
i Le calcul tient compte d'une croissance annuelle moyenne d'environ 25 % en cas d'ajout d'une indication de paiement pour l'ustekinumab.

Selon l'INESSS, étant donné que l'ustekinumab aurait une indication de paiement plus restreinte que celle demandée par le fabricant, l'impact budgétaire brut prévu par ce dernier est surestimé. Le nombre de personnes assurées qui recevraient l'ustekinumab au cours des trois prochaines années pour la maladie de Crohn a été extrapolé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ, à partir des données de remboursement autorisé par le biais de la mesure du patient d'exception. De plus, les hypothèses suivantes ont été émises :

- Il est estimé, selon l'avis d'experts, qu'environ 85 % des nouveaux patients qui ont une intolérance, une contre-indication ou qui n'ont pas répondu aux anti-TNFα recevraient l'ustekinumab et 15 % le vedolizumab.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- 90 % des patients sous ustekinumab le recevraient toutes les 8 semaines et 10 % toutes les 12 semaines, selon les données de statistiques de facturation de la RAMQ.

Compte tenu des éléments précédents, l'ajout d'une indication à l'ustekinumab pour son paiement engendrerait des coûts au budget de la RAMQ de l'ordre de 24,5 M$ au cours des trois prochaines années. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà l'ustekinumab pour cette indication, par le biais de la mesure du patient d'exception. Par conséquent, les coûts réels engendrés seraient plutôt de l'ordre de 2 M$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à l'ustekinumab et d'inscrire la fiole aux listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Crohn active modérée à grave.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'ustekinumab est plus efficace que le placebo pour induire et maintenir une réponse et une rémission clinique.
- L'ustekinumab est généralement bien toléré.
- L'ustekinumab pourrait combler un besoin de santé, particulièrement chez les patients ayant présenté un échec aux anti-TNFα ou en présence d'une contre-indication à ces derniers.
- L'ustekinumab, comparativement aux traitements standards, est une stratégie efficiente chez les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement aux anti-TNFα, avec un ratio de 46 141 $/QALY gagné. Toutefois, son efficience par rapport aux autres agents biologiques n'a pu être évaluée.
- L'ajout d'une indication reconnue à l'ustekinumab sur la *Liste des médicaments* engendrerait des coûts au budget de la RAMQ de l'ordre de 24,5 M$ au cours des trois prochaines années. Toutefois, il convient de noter que la majorité de ces patients reçoivent déjà l'ustekinumab par le biais de la mesure du patient d'exception. Par conséquent, les coûts réels engendrés seraient de l'ordre de 2 M$.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et coll.** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2016;375(20):1946-60.
- **Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin.** L'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada : Rapport final et recommandations de 2012. 96p. [En ligne. Page consultée le 21 juillet 2016] http://www.isupportibd.ca/pdf/ccfc-ibd-impact-report-2012-fr.pdf

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).