

XELJANZ^{MC} XR – Polyarthrite rhumatoïde

Avis transmis au ministre en août 2018

Marque de commerce : Xeljanz XR

Dénomination commune : Tofacitinib (citrate de)

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé longue action

Teneur : 11 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

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'inscrire le comprimé à longue action de tofacitinib sur les listes des médicaments pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. L'indication reconnue pour le paiement proposée est la même que celle du comprimé à courte action présentement inscrite aux listes.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le tofacitinib est un inhibiteur sélectif de la janus kinase (JAK) qui bloque la signalisation de plusieurs cytokines impliquées dans la réponse immunitaire. Ce médicament, pris en association avec du méthotrexate (MTX), est indiqué pour atténuer les signes et les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde évolutive modérée ou grave qui ont eu une réponse insatisfaisante au MTX. En cas d'intolérance au MTX, les médecins peuvent envisager l'utilisation du tofacitinib en monothérapie. Actuellement, le tofacitinib à courte action est inscrit aux listes à titre de médicament d'exception pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit de la première évaluation de la formulation à longue action de tofacitinib par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de tofacitinib, lorsqu'administré sous forme de comprimé à courte action à raison de 5 mg deux fois par jour, a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (INESSS 2015). Xeljanz^{MC} XR à la teneur de 11 mg a été approuvé par Santé Canada, notamment sur la base d'études de pharmacocinétique et de biodisponibilité (Lamba 2016) ayant démontré que les expositions (aires sous la courbe) et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de la formulation à longue action sont comparables à celles de la formulation à courte action, de même que sur la réponse thérapeutique prédite selon les analyses de la relation exposition-réponse (Lamba 2017).

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 études A3921212 et A3921180 (Lamba 2016) sont des études de phase I, en mode ouvert, à répartition aléatoire, et menées en chassé-croisé chez des volontaires sains. Elles ont pour but d'évaluer la pharmacocinétique et la biodisponibilité relative d'une dose unique ou de doses multiples (jusqu'à cinq jours) de la formulation de tofacitinib à longue action, comparativement à la formulation à courte action, à jeun ou suivant un repas riche en matières grasses.

Les résultats de ces études montrent que l'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de l'aire sous la courbe de la formulation à longue action de tofacitinib se situe dans l'intervalle de bioéquivalence défini par Santé Canada, tant à jeun que suivant un repas ou à l'état d'équilibre. Par contre, la C_{max} excède légèrement l'intervalle d'équivalence suivant un repas riche en matières grasses, et la concentration plasmatique minimale (C_{min}) à l'état d'équilibre est sous le seuil minimal requis de 80 %. De l'avis des experts, l'ampleur de ces variations n'est pas d'importance clinique puisque la réponse thérapeutique est davantage corrélée à l'aire sous la courbe qu'à la C_{max} ou la C_{min} (Lamba 2017). Ainsi, l'INESSS est d'avis qu'un traitement avec un comprimé à longue action de 11 mg de Xeljanz^{MC} XR administré une fois par jour pourrait entraîner les mêmes bénéfices cliniques qu'un traitement avec le comprimé à courte action de 5 mg de Xeljanz^{MC} administré deux fois par jour.

En ce qui concerne l'innocuité, aucun nouveau signal n'a été relevé lors du programme clinique de la nouvelle formulation. De l'avis des experts, l'augmentation de la C_{max} suivant un repas riche en matières grasses avec cette dernière ne devrait pas augmenter l'incidence des effets indésirables de manière significative. Les données d'innocuité du tofacitinib à courte action à raison de 10 mg deux fois par jour sont rassurantes à cet égard (Strand 2015 et Winthrop 2017).

La formulation à longue action de tofacitinib représenterait une option de traitement supplémentaire qui permettrait une administration unquotidienne.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Xeljanz^{MC} XR à la teneur de 11 mg.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé à longue action de 11 mg de tofacitinib est de 46,19 \$. À raison d'une administration unquotidienne, son coût de traitement mensuel s'élève à 1 386 \$. Il est identique à celui d'une administration biquotidienne d'un comprimé à courte action de 5 mg.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif de comparer le coût de traitement du tofacitinib à longue action à celui du tofacitinib à courte action. Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre les deux formulations, basée sur les données de pharmacocinétique et de biodisponibilité. Ainsi, le fabricant estime que leur coût annuel est [REDACTED] (\$).

L'INESSS juge cette analyse adéquate et considère que le tofacitinib à longue action est efficient.

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).

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)

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire basée sur des données de facturation. Dans cette analyse, il est supposé que les parts de marché du tofacitinib à longue action seraient de ■ %, ■ % et ■ % pour les trois années suivant son inscription. Elles proviendraient ■ du tofacitinib à courte action.

Selon le fabricant, l'impact budgétaire net sur trois ans serait ■ sur le budget de la RAMQ.

L'INESSS juge que les hypothèses du fabricant sont adéquates et que l'impact de l'inscription de tofacitinib à longue action serait nul sur le budget de la RAMQ.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique de tofacitinib a déjà été reconnue pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de l'aire sous la courbe de la formulation à longue action de tofacitinib se situe dans l'intervalle de bioéquivalence défini par Santé Canada, tant à jeun que suivant un repas ou à l'état d'équilibre.
- Un comprimé à longue action de 11 mg de tofacitinib administré une fois par jour entrainerait les mêmes bénéfices cliniques qu'un comprimé à courte action de 5 mg de tofacitinib administré deux fois par jour.
- Aucun nouveau signal d'innocuité n'a été relevé lors du programme clinique de la formulation à longue action.
- La formulation de tofacitinib à longue action représenterait une option de traitement supplémentaire qui permettrait une administration unquotidienne.
- Le tofacitinib à longue action est jugé efficient.
- L'impact de son inscription sur le budget de la RAMQ serait nul.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses économiques du présent avis reposent sur le prix de vente garanti soumis par le fabricant et ne tiennent pas compte de l'entente d'inscription confidentielle de Xeljanz^{MC}. Un rabais ou une ristourne sur ce médicament se traduirait par une inefficience de Xeljanz^{MC} XR. L'analyse d'impact budgétaire en serait également défavorablement influencée.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)**. Xeljanz^{MC} – Polyarthrite rhumatoïde. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Xeljanz_10jrs_2015_06_CAV.pdf
- **Lamba M, Hutmacher MM, Furst DE, et coll.** Model-informed development and registration of a once-daily regimen of extended-release tofacitinib. Clin Pharmacol Ther 2017;101(6):745-53.

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).

- **Lamba M, Wang R, Fletcher T, et coll.** Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: Evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food. *J Clin Pharm* 2016;56(11):1362-71.
- **Lamba M, Wang R, Fletcher T, et coll.** Pharmacokinetics, bioavailability and safety of a modified release once daily formulation of tofacitinib in healthy volunteers. *Ann Rheum Dis* 2014;73 (Suppl 2):228. Abstract THU0143. http://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/228.2
- **Santé Canada.** LIGNE DIRECTRICE - Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques. Émis le 8 décembre 2012 [En ligne. Page consultée le 21 mai 2018] <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/biodisponibilite-bioequivalence/normes-matiere-etudes-biodisponibilite-comparatives-formes-pharmaceutiques-medicaments-effets-systemiques.html#a2.1.1.1>
- **Strand V, Ahadieh S, French J, et coll.** Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:362.
- **Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et coll.** Herpes zoster and tofacitinib: Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(10):1960-8.

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).