

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Ozanimod (Zeposia)

Indication : Dans le traitement de la colite ulcéreuse évolutive modérée ou grave chez le patient adulte ayant obtenu une réponse insuffisante, ayant connu une perte de réponse ou présentant une intolérance à un traitement classique ou à un médicament biologique.

Promoteur : Celgene, une filiale Bristol Myers Squibb

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 Zeposia?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Zeposia dans le traitement de la colite ulcéreuse (CU), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

La population admissible et les modalités de remboursement de Zeposia doivent être semblables à celles des autres médicaments actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave chez l'adulte ayant obtenu une réponse insuffisante, ayant connu une perte de réponse ou présentant une intolérance à un traitement classique ou à un agent biologique.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Zeposia doit être prescrit par un médecin expérimenté dans le traitement de la CU, la posologie ne doit pas dépasser 0,92 mg par jour, et le médicament ne doit pas être utilisé en combinaison avec des agents biologiques ou des inhibiteurs des Janus kinases contre la CU. Zeposia ne doit pas coûter plus cher que les autres traitements biologiques ou médicaments synthétiques ciblés remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.

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

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que les patients recevant Zeposia sont plus susceptibles que ceux recevant un placebo d'être en rémission après 10 semaines et après 52 semaines de traitement. Ils sont également plus susceptibles de présenter une guérison de la muqueuse du gros intestin.
- Zeposia pourrait répondre à certains besoins importants aux yeux des patients, comme il offre une option de traitement supplémentaire qui entraîne une rémission durable.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Zeposia ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité estime que les données probantes ne justifient pas un coût plus élevé pour Zeposia comparativement au médicament biologique ou au médicament synthétique ciblé (p. ex. tofacitinib) le moins cher chez les patients atteints de CU.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Zeposia devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 74 238 052 \$ sur les trois prochaines années;

Autres renseignements

Qu'est-ce que la colite ulcéreuse?

La CU est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui entraîne de l'irritation, de l'inflammation et des ulcères dans la muqueuse du gros intestin. Ses signes et symptômes comprennent le sang dans les selles, la diarrhée fréquente, les douleurs abdominales, la perte d'appétit et de fausses envies d'aller à la selle. La CU est une maladie incurable, et les patients ont habituellement des symptômes de façon intermittente tout au long de leur vie. En 2018, on estimait le nombre de personnes atteintes au Canada à 120 000.

Besoins non comblés en contexte de colite ulcéreuse

Les patients peuvent ne pas répondre aux traitements offerts actuellement ou cesser d'y répondre. Il faut de nouvelles options de traitement qui pourront aider ces patients à obtenir une rémission durable.

Combien coute Zeposia?

On s'attend à ce que le traitement par Zeposia coute annuellement environ 25 000 \$ par patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ozanimod dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave chez l'adulte ayant obtenu une réponse insuffisante, ayant connu une perte de réponse ou présentant une intolérance à un traitement classique ou à un médicament biologique, sous réserve des conditions énumérées dans le [tableau 1](#).

Justification

Des données probantes issues d'un essai clinique randomisé de phase III, mené en double insu contre placebo indiquent que le traitement par l'ozanimod entraînerait un bénéfice clinique ajouté chez les adultes atteints de CU évolutive modérée ou grave. Dans l'essai TRUE NORTH (N = 645), un pourcentage supérieur de patients du groupe ozanimod que de patients du groupe placebo a connu une rémission clinique pendant la période d'induction à la semaine 10 (18,4 % comparativement à 6,0 %; différence intergroupe : 12,4 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 7,5 % à 17,2 %; $P < 0,0001$) de même que pendant la période d'entretien à la semaine 52 (37,0 % comparativement à 18,5 %; différence intergroupe : 18,6 %; IC à 95 % de 10,8 % à 26,4 %; $P < 0,0001$). En outre, on constate des différences intergroupes statistiquement significatives avantageant le groupe ozanimod sur le plan de la réponse clinique, de l'amélioration endoscopique et de la cicatrisation muqueuse aux semaines 10 et 52. Pendant la période d'entretien, on constate des différences intergroupes statistiquement significatives à l'avantage du groupe recevant l'ozanimod sur le plan de la rémission sans corticothérapie, de la rémission clinique durable et du maintien de la rémission clinique. Les patients participant à l'essai TRUE NORTH suivent un traitement classique (aminosalicylates oraux ou glucocorticoïdes) à une posologie stable avant leur admission à l'étude, et certains ont déjà reçu un traitement par un médicament biologique (p. ex. de 28 % à 33 % des patients dans chaque groupe ont déjà reçu un médicament anti-facteur de nécrose tumorale [anti-TNF]). Les patients font valoir un besoin de nouvelles options efficaces leur offrant une réponse ou une rémission durables ainsi qu'un soulagement des symptômes, certains patients ne répondant pas ou plus aux options actuellement offertes. L'ozanimod pourrait venir satisfaire ce besoin, comme il est efficace pour induire et maintenir la rémission et qu'il a un mécanisme d'action différent des traitements actuellement offerts contre la CU.

Si l'on se fie au prix indiqué pour l'ozanimod et aux prix accessibles au public pour les médicaments biologiques et pour le tofacitinib, l'ozanimod coûte plus cher que plusieurs comparateurs pertinents utilisés contre la CU évolutive modérée ou grave. Étant donné l'absence de données probantes comparant directement l'ozanimod à d'autres traitements, l'incertitude associée aux comparaisons de traitements indirectes (CTI) examinées et les limites de l'analyse coût/utilité présentée, le coût total de l'ozanimod ne devrait pas dépasser le coût total du traitement par le médicament biologique ou le médicament synthétique ciblé le moins cher dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. L'admissibilité au remboursement repose sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour le remboursement d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave (médicaments biologiques et tofacitinib).	Les résultats de l'essai TRUE NORTH montrent que l'ozanimod est efficace dans le traitement de la CU. Les données probantes indirectes ne suffisent pas à conclure avec certitude que ce médicament est supérieur ou inférieur aux comparateurs pertinents (médicaments biologiques ou tofacitinib).	—
Renouveau		
2. Le patient obtient une réponse clinique au traitement d'induction après 10 semaines de traitement d'induction pour poursuivre l'ozanimod en traitement d'entretien.	Dans l'essai TRUE NORTH, les patients doivent avoir une réponse clinique à la fin du traitement d'induction, soit à la semaine 10, pour poursuivre le traitement pendant la période d'entretien.	Le clinicien expert indique qu'une évaluation initiale devrait idéalement être réalisée deux ou trois mois après l'amorce du traitement. Dans l'essai TRUE NORTH, la réponse clinique est évaluée à l'aide du score Mayo. Cependant, le CCEM estime qu'il serait peu pratique d'exiger une endoscopie dans les 12 semaines suivant l'amorce du traitement, comme il s'agit d'une intervention effractive et qu'il peut être difficile d'y avoir accès rapidement. Le clinicien expert mentionne que la sigmoïdoscopie pourrait être un outil d'évaluation utile si l'endoscopie n'est pas possible. Ultiment, le Comité estime approprié de laisser la détermination de la réponse clinique à la discrétion du médecin traitant.
3. La réponse au traitement est évaluée chaque année après la première autorisation. La réponse clinique doit être maintenue pour que le traitement se poursuive.	Les patients qui cessent de répondre à l'ozanimod ne tirent plus d'avantage du traitement.	—
Prescription		
4. L'ozanimod n'est prescrit que par des médecins possédant une expérience du diagnostic et de la prise en charge de la CU.	Il est important de veiller à ce que l'ozanimod n'est prescrit qu'aux patients chez qui il est approprié.	—
5. L'ozanimod n'est pas remboursé s'il est utilisé en combinaison avec des médicaments biologiques ou des inhibiteurs des Janus kinase contre la CU.	Il n'y a pas de données probantes appuyant le recours à l'ozanimod en combinaison avec des médicaments biologiques ou des inhibiteurs des Janus kinase dans le traitement de la CU.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
6. La dose quotidienne d'ozanimod ne dépasse pas 0,92 mg.	Le clinicien expert insiste sur le fait qu'il ne serait pas approprié d'augmenter la dose quotidienne d'ozanimod au-delà de la dose recommandée par Santé Canada, comme les petites molécules comme l'ozanimod risquent davantage d'occasionner des effets indésirables associés à la liaison à un site autre que la cible.	—
Prix		
7. Le prix de l'ozanimod est négocié de sorte que le coût du traitement pour les régimes d'assurance médicaments ne dépasse pas celui du traitement par le comparateur pertinent le moins cher (médicament biologique ou médicament synthétique ciblé) remboursé dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.	Les données probantes ne justifient pas un surcoût pour l'ozanimod par rapport au comparateur pertinent le moins cher remboursé dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave.	—
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption de l'ozanimod.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; CU = colite ulcéreuse.

Points de discussion

- D'après la métaanalyse en réseau (MR) du promoteur, il semble y avoir des différences entre l'ozanimod et certaines options de traitement en contexte de CU évolutive modérée ou grave. Cependant, on note une hétérogénéité dans les devis d'études et les caractéristiques des patients parmi les études retenues, les analyses ne sont pas suffisantes pour tenir compte de l'hétérogénéité, et il est impossible d'évaluer la concordance entre les données probantes directes et indirectes. Étant donné ces limites, les effets estimés sont incertains, et on ne peut conclure à la supériorité ou à l'infériorité de l'ozanimod par rapport aux médicaments biologiques ou au tofacitinib pour ce qui est de leur efficacité et de leur innocuité dans le traitement de la CU.
- L'ozanimod offre une autre option thérapeutique dotée d'un mécanisme d'action différent de celui des autres traitements actuellement offerts dans la prise en charge de la CU. Cependant, étant donné le manque de données probantes comparant directement l'ozanimod à des comparateurs pertinents et l'incertitude qui mine les résultats de la MR soumise par le promoteur, les éventuels bénéfices cliniques découlant de ce nouveau mécanisme restent à prouver.

- Les patients décrivent des effets négatifs nombreux et importants de la CU sur leur qualité de vie ainsi que sur leurs études et leur carrière. Cependant, aucune conclusion ne peut être tirée sur les critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé et de la productivité dans l'essai TRUE NORTH, étant donné l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples et du risque de biais associé aux données manquantes aux moments d'évaluation ultérieurs.
- En raison de sa voie d'administration orale, l'ozanimod pourrait être plus pratique pour les patients que d'autres traitements contre la CU (médicaments biologiques), qui s'administrent principalement par perfusions intraveineuses ou injections sous-cutanées.

Contexte

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) englobent des troubles occasionnant une inflammation chronique du tube digestif. On compte deux principaux types de MICI : la maladie de Crohn et la CU. La maladie de Crohn entraîne une inflammation de la paroi du tube digestif, et touche souvent les couches profondes. La CU entraîne une inflammation et des ulcères dans le tube digestif, et touche la muqueuse (couche la plus interne de la paroi) du gros intestin (colon) et du rectum. Bien que les deux maladies entraînent une diarrhée, des douleurs abdominales, un saignement rectal et une perte de poids, la CU est caractérisée par la présence de sang dans les selles et de mucus, une diarrhée fréquente, une perte d'appétit et un ténésme (fausses envies d'aller à la selle). Le taux d'incidence estimé de la CU au Canada va de 8,4 par 100 000 personnes en Alberta à 21,4 par 100 000 personnes en Nouvelle-Écosse. On compte en outre 15 000 personnes au Canada vivant avec une MICI qui n'a pas été classée clairement dans l'un des deux types principaux.

Les anti-inflammatoires sont généralement le traitement de première intention de la CU légère ou modérée. Ils comprennent les 5-aminosalicylates (mésalazine, balsalazide et olsalazine), la sulfasalazine et les corticostéroïdes. Les patients qui n'obtiennent pas une réponse suffisante à un 5-aminosalicylate ou à un corticostéroïde peuvent recevoir un immunosuppresseur classique comme l'azathioprine, la mercaptopurine ou le méthotrexate. Cependant, ces substances sont généralement peu efficaces comme traitements d'induction et occasionnent d'importants effets toxiques. Les médicaments biologiques sont la pierre angulaire du traitement chez les patients atteints de CU modérée ou grave; ils sont utilisés comme traitement d'induction et d'entretien chez les patients pour qui d'autres traitements ont échoué, ou chez ceux qui ne tolèrent pas les autres traitements. Les médicaments biologiques utilisés dans le traitement de la CU appartiennent à trois grandes classes : les anti-TNF (p. ex. infliximab, adalimumab et golimumab), les anti-intégrines (védolizumab) et les anti-interleukines 12/23 (ustékinumab). Le tofacitinib, un inhibiteur des Janus kinases, est une petite molécule et également considéré comme un traitement avancé, de même que les médicaments biologiques. D'après le clinicien expert, tous ces médicaments sont efficaces, et chacun a ses avantages et ses inconvénients sur le plan de l'innocuité, de la commodité et de l'efficacité. Les patients qui ne répondent pas ou plus à un traitement avancé ou y sont intolérants peuvent passer à un autre traitement avancé; la raison de l'échec thérapeutique constitue alors un facteur important dans le choix du médicament de deuxième intention.

L'ozanimod est approuvé par Santé Canada dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave chez l'adulte ayant obtenu une réponse insuffisante, ayant connu une perte de réponse ou présentant une intolérance à un traitement classique ou à un médicament biologique. Il

s'agit d'un modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate offert en gélules à prise orale de 0,23 mg, 0,46 mg et 0,92 mg, et la posologie recommandée dans la monographie est de 0,92 mg une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen d'un essai clinique randomisé de phase III mené chez des patients adultes atteints de CU modérée ou grave;
- un examen de deux CTI;
- un examen d'une étude de prolongation;
- les observations des patients recueillies par deux groupes de défense des intérêts des patients : la Société GI et Crohn et Colite Canada (CCC);
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la CU;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Après l'émission en mai 2022 de la recommandation provisoire sur l'ozanimod, le promoteur a présenté une demande de reconsidération. Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- les observations du promoteur, notamment des commentaires sur les sujets suivants : recommandations antérieures de l'ACMTS sur des médicaments biologiques et sur le tofacitinib dans le traitement de la CU modérée ou grave; observations des groupes de défense des intérêts des patients et du clinicien expert sur les traitements contre la CU; devis de l'essai TRUE NORTH; efficacité comparative de l'ozanimod;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire présentée par deux groupes de défense des intérêts des patients, soit la Société GI et CCC;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la CU.

Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par les groupes de défense des intérêts des patients qui ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par le clinicien expert consulté aux fins de l'examen.

Observations des patients

Les observations des patients reçues dans le cadre de cet examen proviennent de la Société GI et de CCC. L'exposé de la Société GI reflète les observations de plus de 1 500 répondants, recueillies au moyen de quatre sondages en ligne (réalisés en 2015, 2018, et 2020) auprès de personnes atteintes de MICI, notamment de CU, ainsi que de conversations individuelles et d'interactions par téléphone, par courriel et sur les médias sociaux. L'exposé de CCC reflète l'avis de plus de 3 900 personnes atteintes de MICI et provient de diverses sources, notamment plusieurs sondages (réalisés en 2017, 2018 et 2021) et un entretien téléphonique. Les observations présentées par CCC comprennent huit répondants ayant déjà pris l'ozanimod contre la CU; tous ont eu accès au médicament par l'entremise d'un essai clinique.

Les répondants des deux groupes expriment que la CU a eu un effet profond sur tous les aspects de leur vie – sur les plans physique, affectif et social – qu'ils soient à la maison, à l'école ou au travail. Les symptômes associés à la maladie, comme la diarrhée, les saignements rectaux, les douleurs abdominales, les ballonnements, les crampes, l'anémie causée par la perte de sang, les selles fréquentes et urgentes et la fatigue, perturbent la vie quotidienne, et occasionnent de l'anxiété et du stress. Les répondants des deux groupes s'inquiètent constamment d'une poussée prochaine, ce qui peut être perturbant. Ils font aussi état d'une qualité de vie diminuée durant les périodes où la maladie est active; les patients ont d'importants symptômes et une envie fréquente d'aller à la salle de bain. Même durant les périodes de rémission, les répondants disent devoir rester près d'une salle de bain, une obligation stressante qui limite leurs activités. En outre, étant donné la stigmatisation perçue entourant la CU, plusieurs confient cacher leur maladie à leurs collègues, à leurs amis et aux membres de leur famille. D'après les observations présentées par CCC, dans des cas extrêmes, des répondants ont confié avoir eu des pensées suicidaires en raison de leur incapacité à maîtriser et à gérer les répercussions de la CU sur leur vie personnelle et sociale, ainsi que des conséquences sur leur carrière ou leurs études. D'après les commentaires recueillis par la Société GI, seulement 24 % des répondants atteints de MICI indiquent que les médicaments actuellement offerts arrivent à maîtriser leur maladie. Les traitements offerts peuvent avoir aidé à soulager certains symptômes au début, mais n'arrivent pas à les maîtriser. Les répondants expriment le besoin de nouvelles options de traitement efficaces permettant d'obtenir une rémission et de réduire ou d'éliminer les symptômes débilitants de la CU. Par ailleurs, ils insistent sur le fait qu'une rémission ou une réponse durables sont plus importantes sur le soulagement d'un seul symptôme, quel qu'il soit.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS décrit quatre besoins à combler lorsqu'il est question de traitements contre la CU. Premièrement, bien que les traitements actuellement offerts soient efficaces, la plupart des patients atteints de CU n'arrivent pas à obtenir une rémission endoscopique complète. Ainsi, il faut de meilleurs traitements qui permettront de dépasser le « plafond » des traitements actuels. Deuxièmement, on ignore les meilleures stratégies thérapeutiques pour les patients atteints de CU modérée ou grave, comme il n'existe pour le moment aucun outil prédictif indiquant quels patients répondraient à quel traitement. Troisièmement, il persiste une incertitude entourant la cible thérapeutique à long terme idéale et les avantages généraux de cibler une rémission clinique, endoscopique ou histologique. Dernièrement, l'accès au remboursement des traitements contre la CU représente un important fardeau pour les patients comme pour les fournisseurs de soins. Plusieurs autorités sanitaires exigent que les patients atteints de CU aient connu un échec

avec un traitement immunosuppresseur classique avant d'autoriser le traitement par un médicament biologique.

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS fait savoir que le mécanisme d'action novateur de l'ozanimod serait un ajout utile au paradigme de traitement, comme les traitements actuels contre la CU modérée ou grave sont limités. D'après lui, l'ozanimod pourrait devenir un traitement avancé de première intention pour les patients qui ont connu un échec thérapeutique avec un 5-aminosalicylate, étant donné sa voie d'administration orale et son efficacité dans le traitement de la CU modérée. Le clinicien mentionne que l'ozanimod pourrait être envisagé chez les patients ayant connu un échec thérapeutique avec un autre médicament biologique, bien que les données sur son efficacité après un anti-TNF soient moins prometteuses.

Groupes de cliniciens

Aucun groupe de cliniciens n'a transmis de commentaires dans le cadre du présent examen.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Conseils de l'ACMTS
Amorce du traitement	
Afin de faciliter la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement avec conditions, envisager la possibilité que les éventuelles conditions de remboursement correspondent à celles du tofacitinib, une autre petite molécule thérapeutique à prise orale.	Le CCEM tient compte de cette demande dans ses délibérations.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
Afin de faciliter la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement avec conditions, envisager la possibilité que les éventuelles conditions de remboursement correspondent à celles du tofacitinib, une autre petite molécule thérapeutique à prise orale.	La recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS visant le tofacitinib dans le traitement de la CU précise que les patients devraient faire l'objet d'une évaluation après 8 semaines de traitement, et que le traitement doit cesser en l'absence d'une réponse clinique. Le clinicien expert mentionne que certains patients pourraient n'obtenir une réponse clinique qu'après 8 semaines, et souligne les contraintes quant à la fréquence d'évaluation des patients. Le CCEM prend cette demande en considération dans ses délibérations et fait remarquer que, dans l'essai TRUE NORTH, l'évaluation de la réponse clinique durant la phase d'induction avait lieu 10 semaines après le début du traitement, et non toutes les 8 semaines.
Cessation du traitement	
Afin de faciliter la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement avec conditions, envisager la possibilité que les éventuelles conditions de remboursement correspondent à celles du tofacitinib, une autre petite molécule thérapeutique à prise orale.	Le CCEM tient compte de cette demande dans ses délibérations.

Questions de mise en œuvre	Conseils de l'ACMTS
Prescription du traitement	
<p>Les critères de remboursement de la demande prévoient l'utilisation de l'ozanimod chez des patients présentant une intolérance à un traitement classique ou à un médicament biologique. Les cliniciens prescriraient-ils l'ozanimod en combinaison avec un inhibiteur du TNF-alpha?</p>	<p>D'après le clinicien expert, les traitements avancés sont habituellement prescrits en monothérapie, un après l'autre. Le traitement combiné avec un autre traitement avancé contre la CU (soit un médicament biologique ou un inhibiteur de JAK) ne serait entrepris que dans des circonstances exceptionnelles, si un patient a besoin d'une option hors indication après l'échec de tous les traitements offerts.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert et juge raisonnable de limiter le remboursement et de ne pas autoriser l'utilisation combinée de l'ozanimod et d'autres traitements avancés contre la CU (notamment des médicaments biologiques et des inhibiteurs de JAK).</p>
Généralisabilité	
<p>La généralisabilité des résultats se limite à un sous-ensemble de patients, étant donné qu'aucun patient de moins de 18 ans ou de plus de 75 ans ne fait partie de l'étude.</p>	<p>Le clinicien expert mentionne que d'autres options pourraient mieux convenir aux personnes de plus de 75 ans. Il serait plutôt rare de voir l'ozanimod utilisé chez des patients âgés, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, la CU est peu courante chez ce groupe d'âge. Ensuite, le védolizumab et l'ustékinumab sont habituellement privilégiés chez cette population, étant donné leurs profils d'effets secondaires favorables. Enfin, il est très probable que les patients de cette population prennent d'autres médicaments ou soient atteints d'affections comorbides cardiaques ou oculaires qui pourraient être considérées comme des contrindications relatives à l'ozanimod.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert et souligne que Santé Canada n'a pas autorisé l'ozanimod dans le traitement d'entretien de la CU chez les patients de 65 ans et plus.</p>
Prestation de soins	
<p>La première dose peut occasionner une bradycardie, mais monographie de l'ozanimod ne recommande pas de surveillance en milieu hospitalier durant l'amorce du traitement. Cet aspect pourrait poser devoir être abordé dans la prestation de soins.</p>	<p>D'après le clinicien expert, la bradycardie découle d'un effet posologique, et il n'est pas nécessaire d'amorcer le traitement par l'ozanimod en milieu hospitalier. En ce qui concerne la prescription du médicament, la posologie augmente la première semaine et la bradycardie se résorbe. Dans les essais, cet effet est généralement très léger, et on effectue un ECG de départ afin d'écarter la présence d'une anomalie importante de la conduction cardiaque (qui constituerait une contre-indication au traitement par l'ozanimod). Lorsque le médicament est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques, l'hospitalisation n'est pas nécessaire pour la première dose. De plus, une analyse intégrée de l'innocuité récente révèle un risque très faible d'événements indésirables de nature cardiaque d'importance clinique.</p> <p>À l'instar du clinicien expert, le CCEM estime qu'il ne serait pas nécessaire d'amorcer le traitement par l'ozanimod en milieu hospitalier. Il est important que les fournisseurs de soins connaissent les contre-indications et les mises en garde concernant le recours à l'ozanimod chez les patients ayant une anomalie de la conduction cardiaque.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; CU = colite ulcéreuse; ECG = électrocardiogramme; JAK = Janus kinase; TNF = facteur de nécrose tumorale

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description de l'étude

La revue systématique porte sur un essai réalisé par le promoteur répondant aux critères du protocole d'examen de l'ACMTS. L'essai TRUE NORTH est un essai clinique randomisé multicentrique de phase III, mené en double insu contre placebo, examinant l'ozanimod à prise orale comme traitement d'induction et d'entretien chez l'adulte atteint de CU modérée ou grave. En tout, 1 012 patients sont recrutés parmi 250 établissements répartis dans 29 pays d'Amérique du Nord (notamment huit établissements canadiens), en Europe, en Asie du Pacifique, en Amérique du Sud et en Afrique du Sud. L'essai prévoit une période d'induction de 10 semaines, suivie d'une période d'entretien de 42 semaines. La période d'induction compte deux cohortes : la cohorte 1, dont les patients sont répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 dans deux groupes, l'un recevant l'ozanimod à 0,92 mg par jour (N = 429), l'autre un placebo (N = 216), en double insu; et la cohorte 2 (N = 367), dont les patients reçoivent, en devis ouvert, l'ozanimod à 0,92 mg une fois par jour. On évalue la réponse et la rémission cliniques à la 10^e semaine de la période d'induction. Les patients exhibant une réponse clinique à l'ozanimod à la fin de la période d'induction passent à la période d'entretien et sont soumis à une nouvelle répartition aléatoire selon un rapport de 1:1 dans des groupes recevant soit l'ozanimod à 0,92 mg une fois par jour (N = 230) soit un placebo (N = 227), en double insu. Les patients recevant le placebo pendant la période d'induction obtenant une réponse clinique à la semaine 10 continuent de recevoir le placebo durant la période d'entretien. Les résultats présentés ici portent sur les patients de la cohorte 1 de la période d'induction ayant subi une nouvelle répartition aléatoire pour la période d'entretien.

Le critère d'évaluation primaire de l'essai est la rémission clinique mesurée selon le score Mayo à trois éléments, qui évalue le saignement rectal, la fréquence des selles et les résultats endoscopiques, chacun sur une échelle de 0 à 3, pour un score total allant de 0 à 9. Les principaux critères d'évaluation secondaires sont ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples à l'aide d'une hiérarchisation des analyses statistiques, chaque période d'étude étant considérée comme une étude à part. Le critère d'évaluation primaire et les principaux critères d'évaluation secondaire suivants sont étudiés pour la période d'induction et pour la période d'entretien : réponse clinique, amélioration endoscopique, cicatrisation muqueuse. Les critères d'évaluation secondaires suivants ne sont étudiés que pour la période d'entretien : rémission clinique chez ceux qui étaient en rémission à la semaine 10, rémission sans corticothérapie et rémission clinique durable. Voici d'autres critères d'évaluation de l'efficacité ne faisant pas l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité : les critères d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé évalués à l'aide du questionnaire EQ-5D à cinq niveaux et du questionnaire sur la santé SF-36 (36-Item Short Form), ainsi que la productivité au travail, évaluée à l'aide du questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités en contexte de CU (WPAI-UC).

Les patients n'ayant pas obtenu de réponse à la fin de la période d'induction sont invités à participer à une étude de prolongation facultative menée en mode ouvert. Ceux ayant terminé la période d'entretien ou ayant connu une rechute au cours de cette période ont également l'occasion de participer à l'étude de prolongation.

Près de 90 % des participants à l'essai clinique sont blancs, plus de la moitié sont des hommes, et l'âge moyen est de 42 ans. Le score Mayo à trois éléments moyen va de 6,6

(écart type = 1,15) à 6,7 (écart type = 1,31) parmi les groupes d'intervention dans les deux périodes d'étude. La gravité de la maladie, établie selon l'apparence de la muqueuse à l'endoscopie, est grave chez environ 60 % des patients de la période d'induction et 50 % de ceux de la période d'entretien. Tous les patients ont déjà reçu d'autres médicaments contre la CU. Exception faite des patients recevant le placebo pendant la période d'entretien, des patients de tous les groupes d'interventions au début de la période d'induction et de la période d'entretien ont déjà reçu les médicaments contre la CU suivants : corticostéroïdes (70 % à 78 %), acides aminosalicyliques oraux (97 % à 99 %), immunomodulateurs (37 % à 46 %), azathioprine (30 % à 38 %), mercaptopurine (moins de 10 %), méthotrexate (moins de 6 %), médicaments biologiques anti-TNF (28 % à 33 %, outre le groupe recevant l'ozanimod en mode ouvert : 44 %), et médicaments biologiques autres que les anti-TNF (14 % à 29 %).

Efficacité

Rémission clinique

La rémission clinique est mesurée aux semaines 10 et 52 à l'aide d'un algorithme établissant un score sur sept jours. Elle est définie comme suit : sous-score de saignements rectaux de 0; sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1 (avec diminution d'au moins 1 point par rapport au sous-score de départ), et sous-score d'endoscopie de 0 ou 1 avec absence de friabilité. Parmi les patients de la cohorte 1 de la période d'induction, la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 10 est significativement plus élevée chez ceux recevant l'ozanimod que chez ceux recevant le placebo (18,4 % comparativement à 6,0 %; différence de 12,4 %; IC à 95 % de 7,5 % à 17,2 %; $P < 0,0001$). Il en va de même chez les patients ayant continué le traitement par l'ozanimod pendant la période d'entretien par rapport à ceux recevant le placebo après la nouvelle répartition aléatoire (37,0 % comparativement à 18,5 %; différence de 18,6 %; IC à 95 % de 10,8 % à 26,4 %; $P < 0,0001$). Les résultats d'analyses par sous-groupes selon l'utilisation antérieure de traitements anti-TNF (oui ou non), la gravité de la maladie (modérée ou grave) et l'étendue de la maladie (côté gauche ou étendue) sont aussi à l'avantage de l'ozanimod pour la période d'induction, l'effet thérapeutique estimé étant plus grand chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement anti-TNF, présentant une CU modérée, et ayant une maladie au côté gauche.

Réponse clinique

La réponse clinique est mesurée à l'aide d'un algorithme établissant un score sur sept jours. Elle est définie comme suit : réduction du score Mayo à trois éléments d'au moins 2 points et d'au moins 35 % par rapport aux valeurs de départ, et réduction d'au moins 1 point du sous-score des saignements rectaux par rapport aux valeurs de départ, ou score absolu de 0 ou de 1. La proportion de patients obtenant une réponse clinique est significativement plus élevée chez les patients recevant l'ozanimod que chez ceux recevant le placebo, et ce, pendant la période d'induction (47,8 % comparativement à 25,9 %; différence 21,9 %; IC à 95 % de 14,4 % à 29,3 %; $P < 0,0001$) comme pendant la période d'entretien (60,0 % comparativement à 41,0 %; différence de 19,2 %; IC à 95 % de 10,4 % à 28,0 %; $P < 0,0001$).

Rémission clinique durable

La proportion de patients connaissant d'une rémission clinique durable, définis comme étant les patients en rémission clinique à la semaine 10 et à la semaine 52 parmi tous ceux ayant commencé la période d'entretien, est significativement plus élevée chez les patients poursuivant le traitement par l'ozanimod que chez ceux recevant un placebo après la nouvelle répartition aléatoire (17,8 % comparativement à 9,7 %; différence de 8,2 %; IC à 95 % de 2,8 % à 13,6 %; $P = 0,003$).

Maintien de la rémission clinique

La proportion des patients qui étaient en rémission clinique à la semaine 10 dont la rémission se maintient à la semaine 52 est plus élevée chez les patients ayant poursuivi le traitement par l'ozanimod que chez ceux étant passés au placebo après la nouvelle répartition aléatoire (51,9 % comparativement à 29,3 %; différence de 23,9 %; IC à 95 % de 9,1 % à 38,6 %; P = 0,0025).

Amélioration endoscopique

L'amélioration endoscopique est définie comme étant un sous-score à l'endoscopie de 0 ou de 1 en l'absence de friabilité. Une proportion de patients plus élevée connaît une amélioration endoscopique à la semaine 10 parmi ceux recevant l'ozanimod que parmi ceux recevant le placebo (27,3 % comparativement à 11,6 %; différence de 15,7 %; IC à 95 % de 9,7 % à 21,7 %; P < 0,0001). À la semaine 52, la proportion de patients connaissant une amélioration endoscopique est plus élevée chez ceux ayant poursuivi le traitement par l'ozanimod que chez ceux étant passés au placebo (45,7 % comparativement à 26,4 %; différence de 19,4 %; IC à 95 % de 11,0 % à 27,7 %, P < 0,001).

Cicatrisation muqueuse

La cicatrisation muqueuse est définie comme étant un sous-score d'endoscopie de 0 ou de 1 et l'absence de friabilité, et un score de Geboes inférieur à 2. La proportion de patients obtenant une cicatrisation muqueuse est plus élevée parmi ceux recevant l'ozanimod que parmi ceux recevant le placebo à la semaine 10 de la période d'induction (12,6 % comparativement à 3,7 %; différence de 8,9 %; IC à 95 % de 4,9 % à 12,9 %; P < 0,001). À la semaine 52, la proportion de patients ayant une cicatrisation muqueuse est plus élevée chez les patients ayant continué de recevoir l'ozanimod que chez ceux étant passés au placebo (29,6 % comparativement à 14,1 %; différence de 15,6 %; IC à 95 % de 8,2 % à 22,9 %; P < 0,001).

Rémission sans corticothérapie

La proportion de patients en rémission sans corticothérapie à la semaine 52 (rémission clinique sans la prise de corticostéroïdes pendant au moins 12 semaines) est plus élevée chez les patients qui ont poursuivi le traitement par l'ozanimod que chez ceux qui sont passés au placebo (31,7 % comparativement à 16,7 %; différence de 15,2 %; IC à 95 % de 7,8 % à 22,6 %; P < 0,001).

Innocuité**Évènements indésirables**

Pendant la période d'induction, dans la cohorte 1, 40,1 % des patients recevant l'ozanimod et 38,0 % de ceux recevant le placebo ont eu au moins un effet indésirable apparu en cours de traitement (EIAT). Pendant la période d'entretien, 36,6 % des patients recevant le placebo et 49,1 % de ceux poursuivant le traitement par l'ozanimod ont signalé au moins un EIAT.

Les EIAT suivants sont signalés par au moins 2 % des patients d'un des groupes d'intervention au cours de la période d'induction : anémie, rhinopharyngite, céphalée, nausée, élévation de l'alanine aminotransférase, pyrexie, arthralgie, colite ulcéreuse et infection des voies respiratoires supérieures. Parmi ces effets, l'anémie, la nausée et la pyrexie ne sont signalées par aucun patient au cours de la période d'entretien, alors que les autres EIAT sont signalés par une proportion de patients semblables à celle observée dans la période d'induction. Outre l'anémie, rapportée chez 4,2 % à 5,6 % des patients, ces EIAT sont signalés

par moins de 4 % dans tous les groupes d'interventions. Les EIAT suivants ne surviennent que chez les patients ayant subi une nouvelle répartition aléatoire pour la période d'entretien : élévation de la gamma-glutamyl-transférase (0,4 % à 3,0 %), œdème périphérique (2,6 %) et herpès zoster (0,4 % à 2,2 %).

Évènements indésirables graves

Pendant le traitement d'induction, des EIAT graves sont signalés par 4,0 % des patients du groupe ozanimod et 3,2 % de ceux du groupe placebo de la cohorte 1. L'EIAT grave survenu le plus souvent durant la période d'induction est la colite ulcéreuse, et ce, dans les deux groupes (environ 1,4 %). Dans le groupe ozanimod de la cohorte 1, on fait également état des EIAT graves suivants : anémie (0,9 %) et appendicite (0,2 %).

Pendant la période d'entretien soit après la nouvelle répartition aléatoire, 7,9 % des patients recevant le placebo et 5,2 % de ceux poursuivant le traitement par l'ozanimod font état d'au moins un EIAT grave. Les EIAT graves survenus chez au moins 2 patients du groupe placebo sont la colite (4 % dans le groupe placebo et 0,4 % dans le groupe ozanimod) et l'appendicite compliquée (0,9 % dans le groupe placebo et aucun cas dans le groupe ozanimod).

Retraits pour cause d'effets indésirables

Les taux de retraits en raison d'EIAT sont semblables entre les groupes d'intervention pendant la période d'induction, soit environ 3 %. Le motif le plus souvent invoqué est la colite ulcéreuse (dans la cohorte 1 : ozanimod = 0,7 %; placebo = 1,9 %). Deux personnes (0,5 %) de la cohorte 2 ont abandonné l'étude en raison d'une bradycardie.

Le pourcentage de patients ayant abandonné l'étude en raison d'EIAT au cours de la période d'entretien est de 2,6 % parmi les personnes recevant le placebo et de 1,3 % parmi celles qui ont poursuivi le traitement par l'ozanimod après la nouvelle répartition aléatoire. Quatre patients (1,8 %) du groupe étant passé au placebo ont abandonné l'étude en raison de la colite ulcéreuse.

Mortalité

Un seul décès a été déploré pendant l'étude; il s'agissait d'une personne recevant l'ozanimod dans la cohorte 2 de la période d'induction.

Effets néfastes notables

Parmi les infections graves ou opportunistes signalées à titre d'EI d'intérêt, la seule survenue chez au moins 2 patients d'un groupe d'intervention est l'herpès zoster (cohorte 1 de la période d'induction : groupe ozanimod = 0,5 %; cohorte 2 de la période d'induction : groupe ozanimod = 0,3 %; période d'entretien : groupe ozanimod = 1,7 %). Chacune des infections suivantes est signalée chez 1 personne parmi l'ensemble des groupes et des périodes : pyélonéphrite, neuronite vestibulaire, pneumonie, grippe, résultat positif au virus respiratoire syncytial, infection urinaire, infection à *Clostridium difficile*, appendicite compliquée, gastroentérite à norovirus, infection du gros intestin, rougeole et yersiniose.

On signale un œdème maculaire chez 1 personne du groupe ozanimod dans la cohorte 1 de la période d'induction, 1 personne du groupe ozanimod dans la cohorte 2 de la période d'induction, et 1 personne du groupe ozanimod de la période d'entretien.

Pendant la période d'induction, seuls les groupes recevant l'ozanimod des deux cohortes (0,5 % ou moins) signalent des effets hépatiques, notamment une élévation de l'alanine

aminotransférase, des enzymes hépatiques, de l'aspartate aminotransférase, du score au test de fonction hépatique et une élévation des transaminases. Pendant la période d'entretien, une personne recevant le placebo présente une hyperbilirubinémie. Parmi les patients continuant de recevoir l'ozanimod, une personne présente une élévation de l'alanine aminotransférase et une personne présente une élévation du score au test de fonction hépatique.

Une lymphopénie est survenue chez 2 (0,9 %) personnes du groupe ozanimod de la période d'entretien.

Évaluation critique

L'essai TRUE NORTH comporte certaines limites, notamment les différents taux d'abandons observés entre les groupes d'intervention de la période d'entretien, ainsi que le devis d'étude, qui donne lieu à une population enrichie pour la période d'entretien. Bien qu'environ 90 % des patients soumis à la répartition aléatoire aient terminé la période d'induction, seulement 50 % obtiennent une réponse clinique et poursuivent l'essai pendant la période d'entretien. La sélection des patients de la période d'entretien en fonction de la réponse clinique crée vraisemblablement une population de patients enrichie qui est plus susceptible de bénéficier du traitement par l'ozanimod comparativement à la population visée par l'indication. D'après le clinicien expert consulté par l'ACMTS, il s'agit d'un devis d'étude couramment utilisé dans les études sur la CU, comme il est difficile de retenir les patients ne répondant pas au traitement dans un essai de longue durée. De plus, parmi les personnes poursuivant l'essai pendant la période d'entretien, la proportion de patients restants à la fin de l'essai est de 54,6 % de ceux passés au placebo et de 80 % de ceux continuant de recevoir l'ozanimod après la nouvelle répartition aléatoire. Une proportion plus grande de patients du groupe placebo que de patients du groupe ozanimod abandonnent la période d'entretien après une rechute pour participer à l'étude de prolongation (35,7 % comparativement à 14,8 %). Bien qu'on ne connaisse pas avec certitude la direction d'un éventuel biais, il se peut que les taux d'abandon différentiels entre les deux groupes aient introduit un biais d'attrition à l'avantage de l'ozanimod.

Les patients avaient l'occasion de participer à l'étude de prolongation, au cours de laquelle ils recevraient l'ozanimod en mode ouvert. On constate un grand nombre d'abandons de l'étude en raison de rechutes de la maladie et d'entrée dans l'étude de prolongation (34 % des patients passés de l'ozanimod au placebo après la nouvelle répartition aléatoire et 14 % des patients ayant poursuivi le traitement par l'ozanimod). De plus, il pourrait y avoir un sous-ensemble de patients chez qui la réponse au traitement d'induction se manifeste plus tard; ceux-ci n'auraient pas été admissibles à la période d'entretien. Étant donné tous ces facteurs, il est difficile d'évaluer la généralisabilité des résultats sur l'efficacité.

Comparaisons indirectes

Description des études

Deux CTI sont examinées. La CTI présentée par le promoteur est une revue systématique et MR comparant l'ozanimod aux médicaments offerts dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave. L'analyse documentaire de l'ACMTS permet de repérer une MR (comprenant l'ozanimod) portant sur des patients atteints de CU modérée ou grave.

Dans sa CTI, le promoteur compare l'ozanimod avec l'ustékinumab, l'infliximab, le certolizumab, l'adalimumab, le védolizumab, le tofacitinib, le golimumab, le filgotinib, l'étrasimod ou les versions biosimilaires de ces molécules, et le placebo. Il inclut des essais contrôlés randomisés de phase II et III. La CTI évalue la réponse clinique, la rémission clinique, l'amélioration

endoscopique et l'innocuité. L'étude de Lasa et coll. compare l'ozanimod avec l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab, le védolizumab, l'ustékinumab, le tofacitinib, l'étrérolizumab, l'upadacitinib, le filgotinib, l'étrasimod, l'izencitinib et le placebo. Le rapport porte sur des ECR de phase III et évalue la rémission clinique et l'amélioration endoscopique. Les deux CTI se penchent sur des critères d'évaluation de l'innocuité. L'examen de l'ACMTS porte sur les comparaisons entre l'ozanimod et les médicaments suivants, jugées pertinentes : ustékinumab, infliximab, adalimumab, védolizumab, tofacitinib et golimumab.

La CTI présentée par le promoteur porte sur 22 ECR. Des métaanalyses bayésiennes en réseau sont réalisées à l'aide de modèles à effets aléatoires ou fixes dans toutes les analyses. Étant donné l'importante hétérogénéité parmi les essais inclus, surtout les devis d'études très utilisés en contexte de CU, les auteurs ont apporté des ajustements aux données issues d'essais cliniques plus vieux de type treat-through (dans lesquels les patients reçoivent le même traitement du début à la fin) afin qu'elles correspondent plus aux données d'essais modernes, dans lesquelles il y a nouvelle répartition aléatoire avant la phase d'entretien. Les patients des périodes d'induction ont un âge moyen allant de 34,1 à 44,8 ans, et un score Mayo allant de 8,0 à 9,1. Le rapport du promoteur mentionne des différences entre les essais pour ce qui est du pourcentage d'hommes (de 42 % à 100 %, du taux moyen de protéine C réactive au début de l'essai (de 7 mg/l à 35,8 mg/l), du nombre d'années écoulées depuis le diagnostic de CU (de 3,8 ans à 14,6 ans), de l'étendue de la maladie (côté gauche [15 % à 63 %], étendue [6,6 % à 80,8 %], ou autre [0 % à 63,4 %]), et de la prise simultanée de stéroïdes (de 25 % à 100 %). Les caractéristiques de départ des patients ne sont pas décrites pour les groupes des phases d'entretien dans les essais où il y a une nouvelle répartition aléatoire. Les patients des phases d'entretien sont somme toute semblables sur le plan de l'âge et du sexe. Le score Mayo moyen est également semblable pour la plupart des essais. Dans le rapport de Lasa, les MR sont réalisées à l'aide d'une approche fréquentiste multivariée sur 23 ECR. L'âge moyen des patients de la phase d'induction va de 34,4 à 43 ans, et la proportion de femmes varie de 33,7 % à 45,5 %. Onze essais exigent que les patients n'aient jamais reçu de médicament biologique anti-TNF au début de l'étude. Parmi les essais qui permettaient, mais n'exigeaient pas un traitement antérieur par un médicament biologique anti-TNF, on note une variation dans le pourcentage de patients ayant déjà reçu ce type de médicaments (entre 15 % et 58 %). La déclaration de la durée de la maladie varie d'une étude à l'autre, mais lorsqu'elle est déclarée, la durée semblable comparable (moyenne = 3,8 à 14,6 ans). Parmi les 22 essais évaluant l'ozanimod en traitement d'entretien, 10 suivent une stratégie treat-through et 12 un devis dans lequel les patients répondant au traitement sont soumis à une nouvelle répartition aléatoire. L'âge moyen des patients dans les phases d'entretien va de 34,4 à 43 ans, et la proportion de femmes va de 33,7 % à 47,7 %.

Efficacité

Réponse clinique

Dans le rapport du promoteur, les résultats de la MR laissent croire que, dans l'ensemble de la population de la phase d'induction, aucun traitement n'est à privilégier dans les comparaisons entre l'ozanimod et d'autres traitements actifs pour ce qui est de la réponse clinique. Les résultats sont semblables chez les patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique. Chez les patients ayant déjà reçu un médicament biologique, il ne semble pas y avoir de différence entre l'ozanimod et les autres traitements actifs, outre le fait que l'ozanimod semble supérieur à l'adalimumab (rapport de cotes [RC] = 3,13; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 1,42 à 7,31). En ce qui concerne la phase d'entretien, dans l'ensemble de la population, les résultats ne semblent pas indiquer de différence entre l'ozanimod et les autres traitements actifs, à quelques exceptions près : l'ozanimod semble associé à une réponse

clinique moins favorable que le védolizumab à 300 mg toutes les 8 semaines (RC = 0,55; ICr à 95 % de 0,34 à 0,92), le tofacitinib à 5 mg (RC = 0,57; ICr à 95 % de 0,33 à 0,97) et le tofacitinib à 10 mg (RC = 0,40; ICr à 95 % de 0,23 à 0,69). Les résultats chez les personnes n'ayant jamais reçu de médicament biologique sont semblables. Chez les patients ayant déjà reçu un médicament biologique, rien n'indique qu'il y aurait une différence entre l'ozanimod et l'un ou l'autre des comparateurs actifs.

Rémission clinique

Dans le rapport du promoteur, dans l'ensemble de la population de la phase d'induction, aucun traitement ne semble préférable lorsqu'on compare l'ozanimod à d'autres traitements actifs pour ce qui est de la rémission clinique. Les résultats sont semblables chez les patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique. Parmi ceux ayant déjà reçu un médicament biologique, il ne semble pas y avoir de différence entre l'ozanimod et d'autres traitements actifs, outre le fait que l'ozanimod semble supérieur à l'adalimumab (RC = 4,19; ICr à 95 % de 1,56 à 11,49). Pendant la phase d'entretien, il ne semble pas y avoir de différence entre l'ozanimod et les autres traitements actifs, à quelques exceptions près : l'ozanimod semble associé à une rémission clinique moins favorable que le védolizumab à 300 mg toutes les 8 semaines (RC = 0,56; ICr à 95 % de 0,34 à 0,92), le tofacitinib à 5 mg (RC = 0,57; ICr à 95 % de 0,34 à 0,97) et le tofacitinib à 10 mg (RC = 0,40; ICr à 95 % de 0,24 à 0,69). Les résultats chez les personnes n'ayant jamais reçu de médicament biologique sont semblables. Chez les patients ayant déjà reçu un médicament biologique, rien n'indique qu'il y aurait une différence entre l'ozanimod et l'un ou l'autre des comparateurs actifs. Dans le rapport de Lasa et coll., aucun traitement ne semble préférable lorsqu'on compare l'ozanimod aux autres traitements actifs dans l'induction d'une rémission clinique, que ce soit chez l'ensemble de la population, chez les patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique, ou chez ceux ayant déjà reçu un médicament biologique.

Amélioration endoscopique

Dans le rapport du promoteur, pour ce qui est de l'amélioration endoscopique durant la phase d'induction, la MR indique qu'il ne semble pas y avoir de différence entre l'ozanimod et les autres comparateurs actifs, outre le fait que l'ozanimod semble supérieur à l'adalimumab dans l'ensemble de la population (RC = 2,04, ICr à 95 % de 1,16 à 3,76) ainsi que chez les patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique (RC = 2,04, ICr à 95 % de 1,16 à 3,76). Parmi les patients ayant déjà reçu un médicament biologique, aucun traitement n'est supérieur aux autres sur le plan de l'amélioration endoscopique. Durant la phase d'entretien, rien n'indique qu'il y aurait une différence entre l'ozanimod et les autres comparateurs actifs, à deux exceptions près : l'ozanimod entraîne une amélioration endoscopique moins favorable que le védolizumab à 300 mg toutes les 4 semaines (RC = 0,46; ICr à 95 % de 0,24 à 0,88) et le tofacitinib à 10 mg (RC = 0,42; ICr à 95 % de 0,22 à 0,79). Parmi les patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique, l'ozanimod entraîne une amélioration endoscopique moins favorable que le tofacitinib à 10 mg (RC = 0,34; ICr à 95 % de 0,15 à 0,77). Chez les patients ayant déjà reçu un médicament biologique, rien n'indique qu'il y aurait une différence entre l'ozanimod et l'un ou l'autre des comparateurs actifs. Dans le rapport de Lasa et coll., la CTI laissent croire que l'ozanimod serait supérieur à l'adalimumab sur le plan de l'amélioration endoscopique chez l'ensemble de la population (RC = 1,79; IC à 95 % de 1,07 à 3,01) ainsi que chez les patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique (RC = 2,07; IC à 95 % de 1,14 à 3,74). Chez les patients ayant déjà reçu un médicament biologique, aucun traitement ne semble supérieur à un autre.

Innocuité

D'après les résultats des MR, il ne semble pas y avoir de différence entre l'ozanimod et les autres traitements actifs pertinents sur le plan de l'incidence des événements indésirables (EI) en général, des EI graves et des EI menant à l'arrêt du traitement, et ce, pour la phase d'induction comme pour la phase d'entretien. En ce qui concerne l'incidence des infections graves, il ne semble pas y avoir de différence entre l'ozanimod et les comparateurs actifs pendant la phase d'induction, sauf dans le cas du golimumab, qui est supérieur à l'ozanimod (RC = 0,04; ICr à 95 % de 0 à 0,79). Pendant la phase d'entretien, rien ne laisse entrevoir une différence entre l'ozanimod et les autres traitements actifs.

Évaluation critique

Les deux CTI présentées suscitent une importante réserve, soit le fait que les études retenues présentent une forte hétérogénéité sur le plan du devis expérimental et des caractéristiques des patients. Pour ce qui est de l'hétérogénéité dans les devis expérimentaux, le type de transition entre la phase d'induction et la phase d'entretien est source de préoccupation. Dans la CTI présentée par le promoteur, on apporte des ajustements aux données des essais plus vieux suivant une approche treat-through afin qu'ils correspondent mieux aux essais cliniques modernes dans lesquels on effectue une nouvelle répartition aléatoire avant la phase d'entretien, ce qui réduit l'effet de cette hétérogénéité sur l'interprétation des résultats. Différentes approches sont adoptées pour pallier cette hétérogénéité, par exemple, le recalcul des données d'essais treat-through afin d'imiter un essai avec nouvelle répartition aléatoire, ou l'inclusion des essais avec nouvelle répartition aléatoire seulement. Les résultats de cette analyse de sensibilité laissent croire que l'exclusion des données d'essais treat-through recalculées ne modifie pas les résultats des analyses de référence.

On note également d'autres sources d'hétérogénéité importante, soit la définition des critères d'évaluation cliniques, les moments d'évaluation, les définitions des sous-groupes et les caractéristiques de départ des patients. Dans la CTI du promoteur, plusieurs caractéristiques des essais et des patients sont considérées comme étant des modificateurs de l'effet thérapeutique. Malgré l'emploi de diverses techniques statistiques visant à réduire l'influence d'une éventuelle hétérogénéité clinique sur les effets thérapeutiques estimés de l'ozanimod, il persiste une importante incertitude clinique dans les résultats de la CTI. En ce qui concerne le rapport de Lasa et coll., les caractéristiques de départ des patients ne sont pas décrites en détail; ainsi, les données sur l'effet thérapeutique et l'innocuité de l'ozanimod chez la population des études sont limitées, tout particulièrement chez les sous-groupes de patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique et en ayant déjà reçu. En outre, il n'y a pas eu d'analyse suffisante pour prendre en compte l'hétérogénéité clinique entre les essais, ce qui limite l'utilité et la robustesse des résultats.

Dans les deux CTI, les données d'innocuité sont rares et ne sont rapportées que pour l'ensemble de la population. De plus, étant donné le faible taux d'événements observé pour certains des critères d'évaluation, comme les EI menant à l'abandon et les infections graves, les ICr sont larges, ce qui complique l'interprétation des résultats.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

Une étude de prolongation en mode ouvert de phase III est résumée afin de fournir des données probantes supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'ozanimod dans le traitement de la CU évolutive modérée ou grave au-delà de la durée de l'étude

mère TRUE NORTH. L'étude de prolongation porte sur les patients ayant terminé au moins 10 semaines de la période d'induction sans connaître une réponse clinique, qui ont terminé les 52 semaines de la période d'entretien, ou qui ont connu une rechute au cours de la période d'entretien de l'essai TRUE NORTH. Parmi les [] patients de l'essai TRUE NORTH participant à l'étude de prolongation, [] ont terminé la période d'induction, [] ont terminé la période d'entretien, et [] ont abandonné la période d'entretien.

Efficacité

L'étude de prolongation mesure l'efficacité à long terme de l'ozanimod : à la semaine 46, [] patients de l'ensemble du groupe sont en rémission clinique, [] patients ont une réponse clinique, [] patients correspondent au critère d'amélioration endoscopique, et [] patients sont en rémission sans corticothérapie. Cependant, à partir de la semaine 142, les taux de réponse thérapeutique diminuent considérablement. Les résultats sont toutefois limités par le nombre relativement faible de patients évalués à chaque moment d'évaluation. De plus, on déplore un fort taux d'abandons ([]) pendant l'étude de prolongation, principalement en raison d'un manque de réponse, [].

Innocuité

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

Évaluation critique

L'étude de prolongation en mode ouvert est une étude à un seul groupe, donc sans groupe de comparaison recevant un traitement actif ou un placebo. Étant donné l'absence d'un groupe de comparaison, il n'est pas possible de connaître les réels bienfaits du traitement, et il est difficile d'interpréter les résultats. []

[] l'administration en mode ouvert du médicament, les patients et les chercheurs pourraient surestimer les effets bénéfiques et néfastes potentiels, comme ils connaissent le traitement reçu. []

[] Les critères d'admissibilité de l'étude de prolongation précisent que les patients doivent avoir terminé la période d'induction ou d'entretien de l'étude mère TRUE NORTH, ou avoir abandonné la période d'entretien en raison d'une rechute, ce qui introduit un potentiel biais de sélection. []

De plus, on déplore un taux élevé d'abandon du traitement ([]), principalement en raison d'un manque de réponse, [].

[] L'inclusion de patients n'ayant pas répondu au traitement par l'ozanimod pendant l'étude mère ([]) pourrait entraîner une sous-estimation du bénéfice observé pendant l'étude de prolongation par rapport à la période d'entretien. []

[]

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre décisionnel suivi d'un modèle de Markov
Population cible	Patients adultes (≥ 18 ans) atteints de colite ulcéreuse évolutive modérée ou grave ayant déjà reçu ou non un médicament biologique ^a
Traitement	Ozanimod
Prix indiqué	Ozanimod, 0,23 mg : 68,4929 \$ la gélule ^b Ozanimod, 0,46 mg : 68,4929\$ la gélule ^b Ozanimod, 0,92 mg : 68,4932\$ la gélule ^c
Cout du traitement	Au prix indiqué par le promoteur de 68,49 \$ la gélule (différentes teneurs : 0,23 mg; 0,46 mg et 0,92 mg), le cout annuel de l'ozanimod est de 25 000 \$.
Comparateurs ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs du TNF (adalimumab [de marque et biosimilaire], infliximab [de marque et biosimilaire] et golimumab) • Inhibiteurs de JAK (tofacitinib) • Inhibiteurs de l'IL-12/IL-13 (ustékinumab) • Inhibiteurs de l'intégrine alpha 4 bêta 7 (védolizumab IV et SC) • Traitement classique (combinaison d'aminosalicylates, de corticostéroïdes et d'immunomodulateurs)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (58 ans)
Principales sources de données	L'essai clinique TRUE NORTH (NCT02435992) est la source de données sur l'efficacité et l'innocuité de l'ozanimod comparativement à celles du placebo; une MR non publiée commandée par le promoteur sert de source de données sur l'efficacité comparative de l'ozanimod et de médicaments biologiques ^a de comparaison.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Une forte incertitude plane sur les données sur l'efficacité clinique et l'innocuité comparatives de l'ozanimod et des médicaments biologiques^a de comparaison. L'applicabilité des données probantes indirectes est minée par l'hétérogénéité des devis d'études et des populations de patients d'un essai à l'autre. • Le modèle manque de transparence. Le code est inefficace : de simples calculs se retrouvent sur plusieurs feuilles de calcul. • La qualité des données utilisées pour les estimations des valeurs d'utilité pour les états de santé non chirurgicaux du scénario de référence du promoteur laisse à désirer, comme seul le résumé de l'étude source est disponible. Ces valeurs ont été utilisées dans des demandes d'examen présentées à l'ACMTS, et tous les examens antérieurs ont soulevé des réserves sur leur fiabilité. • La proportion de patients recevant une dose augmentée dans le modèle économique ne concorde pas avec les proportions observées dans les essais cliniques utilisés pour les données d'efficacité comparative du modèle. • La distribution des traitements classiques utilisés en traitement d'appoint avec des médicaments

Aspect	Description
	<p>biologiques ainsi que l'utilisation des ressources relatives à la gestion thérapeutique ne reflètent pas la pratique clinique actuelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le modèle repose sur l'hypothèse selon laquelle la réponse thérapeutique (et la perte de réponse) demeure fixe tout au long de la période d'entretien et de l'horizon temporel à vie (58 ans) en s'appuyant sur des données d'essais cliniques (52 semaines). • Le modèle inclut un traitement biologique (ustékinumab) qui n'est actuellement pas remboursé dans l'indication à l'étude par les payeurs de soins de santé canadiens financés par les fonds publics.
<p>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses dans lesquelles elle a appliqué les changements suivants : retirer l'ustékinumab à titre de comparateur; présumer que l'efficacité clinique et l'innocuité de tous les médicaments biologiques^a sont égales; utiliser différentes valeurs d'utilité pour les états de santé non chirurgicaux; supposer que la proportion de patients recevant une dose augmentée est nulle pour tous les traitements biologiques^a; modifier la proportion de patients recevant un traitement classique simultanément avec différents traitements biologiques^a afin de refléter la pratique clinique au Canada; modifier l'utilisation des ressources associées à la gestion thérapeutique afin de refléter la documentation publiée. • Les résultats de l'analyse de scénario de référence de l'ACMTS sont semblables à ceux du promoteur, l'ozanimod ne figurant pas parmi les traitements optimaux chez les populations n'ayant jamais reçu de médicament biologique^a ou en ayant déjà reçu. La probabilité que l'ozanimod soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est de 0 % dans les deux analyses. Des réductions de prix respectives de 73 % et de 66 % seraient nécessaires pour que le médicament à l'étude soit rentable à ce seuil chez les deux populations. • Dans des analyses de scénarios examinant des différences numériques dans l'efficacité clinique et l'innocuité entre les traitements biologiques^a ainsi qu'une perte de réponse non constante, les résultats sont une domination stricte de l'ozanimod.

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IL = interleukine; JAK = Janus kinase; MR = métaanalyse en réseau; TNF = facteur de nécrose tumorale

^a Conformément à la demande d'examen présentée par le promoteur, les termes médicaments biologiques et traitements biologiques désignent les traitements anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab), le tofacitinib, l'ustékinumab et le védolizumab.

^b Pour les jours 1 à 7 seulement, une trousse de départ contenant plusieurs doses est offerte à un coût de 479,45 \$.

^c Un emballage standard de 28 gélules à un coût total de 1 917,81 \$.

^d Tous les comparateurs sont inclus dans les analyses portant sur la population de patients n'ayant jamais reçu de médicament biologique et sur la population de patients ayant déjà reçu un médicament biologique.

Impact budgétaire

L'ACMTS relève d'importantes limites dans l'analyse du promoteur : l'inclusion de l'ustékinumab parmi les options de traitement, bien qu'il ne soit pas remboursé dans cette indication par les payeurs de soins de santé financés par les fonds publics au Canada; l'exclusion des coûts associés à l'utilisation simultanée d'un traitement classique avec un traitement primaire par médicaments biologiques; la part de marché trop optimiste de l'ozanimod chez la population de patients ayant déjà reçu un médicament biologique; l'incertitude dans les taux d'adoption de l'ozanimod; et l'incertitude touchant la population projetée à qui l'on prescrirait l'ozanimod. Conformément à la demande d'examen du promoteur, les termes médicaments biologiques et traitements biologiques désignent les traitements anti-TNF (infliximab, adalimumab et golimumab), ainsi que le tofacitinib, l'ustékinumab et le védolizumab. Dans sa réanalyse, l'ACMTS apporte les modifications suivantes : retirer l'ustékinumab de la liste d'options de traitement remboursées; modifier la distribution de patients recevant un traitement classique simultané avec différents médicaments biologiques afin qu'elle corresponde à la nouvelle analyse coût/utilité; et réviser la part de marché de l'ozanimod chez les populations de patients ayant déjà reçu un médicament biologique pour les années 2 et 3. Les résultats du promoteur laissent entendre

que le remboursement de l'ozanimod aurait un impact budgétaire de 11 823 925 \$ sur un horizon temporel de trois ans. Selon le scénario de référence de l'ACMTS, le remboursement de l'ozanimod aurait plutôt un impact budgétaire de 13 066 443 \$ la première année, de 27 131 379 \$ la deuxième année et de 34 040 229 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 74 238 052 \$. Si l'on applique une augmentation de dose à 30 % des patients recevant l'adalimumab, le golimumab, l'infliximab, le védolizumab (IV) et le tofacitinib pendant la phase d'entretien, l'impact budgétaire estimé passe à 45 563 070 \$.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la première réunion : Le 25 mai 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 28 septembre 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.