

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

**DUPILUMAB (DUXIXENT — SANOFI-AVENTIS CANADA)**

Indication : Dermatite atopique

**RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le dupilumab dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.

Gamme de produits :           Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement  
  d'un médicament

Version :                           1.0

Date de publication :           Juillet 2018

Longueur du rapport :        8 pages

**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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**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.

## DUPIUMAB (DUPIXENT — SANOFI-AVENTIS CANADA)

Indication : Dermatite atopique

### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le dupilumab dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.

### Motifs de la recommandation :

1. Il n'y a pas de données probantes disponibles comparant le dupilumab aux autres médicaments couramment utilisés dans le traitement de la dermatite atopique. Les quatre essais contrôlés randomisés (ECR) de phase III examinés (trois essais de 16 semaines [SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CAFÉ] et un essai de 52 semaines [LIBERTY AD CHRONOS]) ne comparent pas le dupilumab aux autres médicaments couramment utilisés dans le traitement de la dermatite atopique. Même si ces essais montrent qu'un pourcentage plus élevé (et statistiquement significatif) de patients ont vu une amélioration de la gravité de la dermatite atopique, des symptômes et de leur qualité de vie avec le traitement par le dupilumab comparativement au placebo, l'ampleur des bienfaits cliniques du dupilumab comparativement à ceux des autres traitements actuels est inconnue.
2. Les données cliniques sur le dupilumab comportent de nombreuses lacunes notables, dont l'absence de données évaluant l'innocuité à long terme du dupilumab, des préoccupations concernant la généralisabilité des résultats des essais aux patients qui seraient susceptibles de prendre le dupilumab dans la pratique clinique et l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité du dupilumab chez les patients pour lesquels les traitements topiques sur ordonnance ne sont pas appropriés.

### Points de discussion :

- Chez les patients atteints de dermatite atopique qui ne parviennent pas à une maîtrise de la maladie malgré la prise de mesures adéquates de soins de la peau, l'application de corticostéroïdes topiques (CST) ou d'inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC) ou la photothérapie, les soins usuels consistent d'ordinaire en un traitement intermittent par un médicament immunosuppresseur. Il est vrai que le dupilumab est le premier médicament autorisé par Santé Canada pour les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas bien maîtrisée par les traitements topiques et qu'il serait probablement une option de traitement chez les patients pour lesquels les médicaments immunosuppresseurs ne parviennent pas à maîtriser adéquatement la maladie ou qui présentent des contraindications à de tels médicaments. Cependant, le Comité conclut que les avantages potentiels liés à l'utilisation d'un médicament autorisé par Santé Canada chez cette population ne l'emportent pas sur les désavantages associés à l'utilisation d'un médicament pour lequel il n'existe pas de données comparatives sur l'efficacité et l'innocuité.
- La dermatite atopique est une maladie récurrente et chronique marquée souvent d'épisodes de détérioration des symptômes. Les essais inclus sont d'une durée limitée à 16 semaines (trois essais) et à 52 semaines (un essai); par conséquent, il n'existe pas de données relatives à l'innocuité du dupilumab au-delà d'une année de traitement. Des données sur l'innocuité à plus long terme sont nécessaires pour que le Comité évalue adéquatement les bienfaits et le profil de risque du dupilumab.
- Les patients qui ont eu recours à des CST, un traitement standard de la dermatite atopique, ou à des ITC dans la semaine précédant la visite initiale ont été exclus des essais SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CHRONOS, alors que l'essai LIBERTY AD CAFÉ a exclu les patients qui ont eu recours à des ITC dans la semaine précédant la visite de sélection. L'essai LIBERTY AD CHRONOS a aussi exclu les patients ayant présenté des effets secondaires importants liés aux médicaments topiques (intolérance ou hypersensibilité, par exemple). Ces critères d'exclusion limitent la généralisabilité des résultats sur l'efficacité et l'innocuité rapportés dans les essais aux patients qui seraient susceptibles d'utiliser le dupilumab dans la pratique clinique et qui auraient fréquemment recours à des CST ou à des ITC pour traiter leur dermatite atopique.
- Seulement 2,2 % et 1,7 % des patients répartis aléatoirement dans les essais SOLO 1 et SOLO 2 sont considérés comme étant intolérants aux CST. Par conséquent, les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité du dupilumab sont insuffisantes chez le sous-ensemble de patients pour lesquels les traitements topiques sur ordonnance ne sont pas appropriés.
- Le groupe de patients ayant fourni des commentaires pour cet examen a indiqué que les personnes atteintes de dermatite atopique ont souvent des difficultés liées à l'adhésion à leur plan de traitement topique. Le clinicien expert consulté par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS note que le recours aux traitements topiques entre les

poussées vise à maîtriser la dermatite atopique, et les efforts pour surmonter les défis associés à l'adhésion aux traitements topiques pourraient réduire la nécessité de recourir à des médicaments systémiques comme le dupilumab chez certains patients.

## Contexte :

Le dupilumab est indiqué par Santé Canada dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans CST. C'est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4. Il est offert en injection sous-cutanée et la dose autorisée par Santé Canada est de 150 mg/ml.

## Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a pris en considération l'information suivante préparée par le PCEM : une revue systématique d'ECR portant sur le dupilumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le Comité a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert ayant de l'expérience dans le traitement des patients atteints de dermatite atopique, et l'information soumise par un groupe de patients au sujet de l'évolution de l'état de santé et des enjeux importants pour les patients.

## Observations de patients :

La Société canadienne de l'eczéma (SCE) a fourni des données pour la demande au PCEM concernant le dupilumab. La SCE a obtenu le point de vue des patients au moyen d'un sondage en ligne et d'entrevues individuelles. Les points suivants résument les commentaires clés du groupe de patients :

- La dermatite atopique a des répercussions importantes sur la vie quotidienne des patients. Les patients décrivent une démangeaison intense qui peut persister toute la journée et souvent s'aggraver le soir, nuisant ainsi au sommeil. La démangeaison chronique, la douleur et les cycles chroniques de poussées (détérioration aiguë de la maladie) nuisent grandement à leur qualité de vie. Environ 87 % des patients ont indiqué que l'interruption du sommeil ou la perte de sommeil, l'anxiété, la dépression, l'isolement social, la mauvaise estime de soi et les pensées suicidaires nuisent à leur qualité de vie.
- Les aidants sont aussi touchés et ont indiqué se sentir impuissants et frustrés, alors que le patient souffre d'une maladie qui ne peut pas être maîtrisée et qui continue de s'exacerber. Les aidants disent souffrir également de perte de sommeil, d'anxiété et de dépression.
- Les répondants ont noté les enjeux suivants liés à leur traitement actuel de la dermatite atopique : difficulté à se vêtir après avoir appliqué le traitement (52 % des répondants); sentiment d'inconfort (49 %); difficulté à trouver du temps durant la journée pour appliquer le médicament (44 %); difficulté à respecter le plan de traitement topique (38 %); interférence du médicament topique avec le travail ou la vie quotidienne (38 %); douleur physique au moment d'appliquer le traitement (32 %). Environ 63 % des répondants qui ont essayé un traitement systémique hors indication ont indiqué que le traitement ne parvenait pas à gérer adéquatement la dermatite atopique.
- Les patients recherchent un traitement qui brisera le cycle des poussées et qui atténuera les démangeaisons. Les patients s'attendent aussi à ce que le nouveau médicament améliore leur qualité de vie.

## Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur quatre ECR de phase III, contrôlés par placebo, à groupes parallèles et menés à double insu auprès de patients atteints de dermatite atopique modérée à grave. Dans les essais SOLO 1 (N = 671) et SOLO 2 (N = 708), les patients ont été répartis aléatoirement selon un ratio 1:1:1 pour recevoir : 600 mg de dupilumab au jour 1 suivis de 300 mg par semaine, 600 mg de dupilumab au jour 1 suivis de 300 mg aux deux semaines ou une injection sous-cutanée hebdomadaire du placebo, pendant 16 semaines. Dans l'essai LIBERTY AD CHRONOS (N = 740), les patients atteints de dermatite atopique ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 3:1:3 pour recevoir : 300 mg de dupilumab chaque semaine après une dose initiale de 600 mg au jour 1, 300 mg de dupilumab aux deux semaines après une dose initiale de 600 mg au jour 1 ou une injection sous-cutanée hebdomadaire du placebo, pendant 52 semaines. Dans l'essai LIBERTY AD CAFÉ, les patients atteints de dermatite atopique qui avaient soit un antécédent d'exposition à la cyclosporine A (CSA) et une réponse inadéquate, une intolérance ou une toxicité inacceptable à la CSA, ou qui n'avaient jamais reçu de traitement par la CSA et qui n'y étaient pas admissibles en raison de

contrindications médicales ou autres ont été répartis aléatoirement selon un ratio de 1:1:1 pour recevoir : 600 mg de dupilumab au jour 1 suivis de 300 mg par semaine, 600 mg de dupilumab au jour 1 suivis de 300 mg aux deux semaines ou une injection sous-cutanée du placebo chaque semaine, pendant 16 semaines. Les patients des essais LIBERTY AD CHRONOS et LIBERTY AD CAFÉ étaient traités en concomitance par un CST modérément puissant quotidiennement sur les surfaces de la peau comportant des lésions actives. Aucun essai comparant le dupilumab à un traitement de référence n'a satisfait aux critères de l'examen du PCEM.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- La gravité de la dermatite atopique évaluée au moyen du score de l'évaluation globale réalisée par l'investigateur (IGA), de l'Eczema Area and Severity Index (EASI) (Indice d'étendue et de gravité de l'exéma) et de l'outil d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique (SCORAD).
  - L'IGA est une échelle de cinq points allant de 0 à 4 qui fournit une évaluation clinique globale de la gravité de la dermatite atopique (où 0 correspond à l'absence de dermatite atopique, 2 à une dermatite atopique légère, 3 à une dermatite atopique modérée et 4 une dermatite atopique grave). Aucune différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC) pour les patients atteints de dermatite atopique n'a été déterminée.
  - L'indice EASI évalue quatre caractéristiques de la dermatite atopique (érythème, infiltration/papules, excoriations et lichénification). L'investigateur a évalué la gravité de ces dernières sur une échelle de 0 (absent) à 3 (grave) sur chacune des quatre régions du corps (tête, bras, tronc et jambes) et les a pondérées par surface corporelle pour chaque région. Le score total de l'IGA peut varier de 0 à 72 points; un score élevé indiquant une gravité plus importante. Une DMIC de 6,6 points a été rapportée pour les patients atteints de dermatite atopique.
  - L'outil SCORAD évalue trois composantes de la dermatite atopique : la surface corporelle atteinte, la gravité des signes cliniques, et les symptômes et les résultats. Le score maximal est de 103, et plus le score est élevé, plus la maladie est grave. Une DMIC de 8,7 points a été rapportée pour les patients atteints de dermatite atopique.
- La réduction des symptômes évaluée au moyen d'une échelle d'évaluation numérique du prurit (NRS) et d'une échelle de l'exéma du point de vue du patient (POEM).
  - L'échelle NRS du prurit a été utilisée par les patients pour noter, dans un journal quotidien, l'intensité globale et maximale de leurs démangeaisons sur une échelle de 0 à 10. Aucune DMIC n'a été déterminée pour les patients atteints de dermatite atopique.
  - L'échelle POEM à sept éléments a été utilisée pour évaluer la fréquence des éléments suivants durant la dernière semaine au moyen d'une échelle de cinq points : sécheresse, démangeaison, desquamation, gerçure, perte de sommeil, saignement et suintement. Un score élevé à l'échelle de 0 à 28 indique une mauvaise qualité de vie et une augmentation de la gravité de l'exéma. La DMIC de l'échelle POEM est de 3,4 points pour les patients atteints de dermatite atopique.
- La qualité de vie liée à la santé évaluée au moyen de l'échelle de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index) et du questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) 3-Levels (EQ-5D-3L).
  - L'échelle DLQI évalue l'impact d'une maladie dermatologique (générale) sur la qualité de vie du patient sur une période d'une semaine en examinant les six dimensions suivantes : les symptômes et les sentiments, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail ou l'école, les relations personnelles et le traitement. Le score varie de 0 à 30, et un score élevé indique une moins bonne qualité de vie. Aucune DMIC n'a été déterminée pour les patients atteints de dermatite atopique.
  - Le questionnaire EQ-5D est un instrument de mesure général de la qualité de vie qui porte sur les cinq dimensions suivantes : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur/le malaise, et l'anxiété/la dépression. Le questionnaire EQ-5D-3L a été utilisé pour évaluer ces dimensions sur trois degrés de gravité (aucun problème, certains problèmes, problèmes graves). Aucune DMIC n'a été déterminée pour les patients atteints de dermatite atopique.
- Les évènements indésirables (EI), les évènements indésirables graves (EIG), le retrait en raison d'un évènement indésirable (RREI), les effets néfastes notables (poussées de dermatite atopique, conjonctivite) et le recours aux traitements de secours.

Dans toutes les études, la proportion de patients atteignant un EASI-75 (une amélioration d'au moins 75 % à partir du début de l'étude) à la semaine 16 est le critère d'évaluation principal de l'efficacité. La proportion de patients ayant un score IGA de 0 ou de 1 (sur une échelle de cinq points) et une réduction d'au moins deux points entre le début de l'étude et la semaine 16 est un critère d'évaluation principal additionnel dans les essais SOLO et LIBERTY AD CHRONOS, et un critère d'évaluation secondaire dans LIBERTY AD CAFÉ.

## Efficacité

La proportion de patients atteignant un EASI-75 est plus grande dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo dans tous les essais; la différence de proportion varie parmi les essais de 32,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 24,75 % à 39,94 %) à 45,7 % (IC à 95 %, 35,72 % à 55,66 %). On note que chaque essai a produit des résultats statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ). La proportion de patients ayant un score IGA de 0 ou de 1 et une réduction d'au moins deux points entre le début de l'étude et la semaine 16 est plus grande dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo; la différence de proportion varie parmi les essais de 26,3 % (IC à 95 %, 14,95 % à 37,65 %) à 27,7 % (IC à 95 %, 20,18 % à 35,17 %). On note que chaque essai a produit des résultats statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ). Même si aucune DMIC pertinente n'a été trouvée dans la littérature pour l'IGA chez les patients atteints de dermatite atopique, le clinicien expert consulté dans le cadre de cet examen a indiqué que les résultats sont pertinents sur le plan clinique. La variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés au SCORAD à partir du début de l'étude est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo. Dans tous les essais, les différences entre les moyennes des moindres carrés au SCORAD entre les groupes dupilumab et placebo varient de -27,7 (IC à 95 %, -33,46 à -21,90) à -32,9 (IC à 95 %, -39,70 à -26,06) et ces différences sont statistiquement significatives ( $P < 0,0001$ ) à la semaine 16. L'essai LIBERTY AD CHRONOS inclut une évaluation additionnelle à la semaine 52 dont tous les résultats en matière d'efficacité sont demeurés constants et statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ).

La proportion de patients présentant une amélioration (réduction) d'au moins quatre points de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS du prurit entre le début de l'étude et la semaine 16 est statistiquement plus importante ( $P < 0,0001$ ) chez les patients du groupe dupilumab que chez les patients du groupe placebo dans tous les essais; la différence entre les groupes varie de 26,5 % (IC à 95 %, 19,13 % à 33,87 %) à 39,1 % (IC à 95 %, 28,53 % à 49,65 %). Des résultats similaires ont été observés eu égard à la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins trois points de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS du prurit entre le début de l'étude et la semaine 16. L'essai LIBERTY AD CHRONOS inclut une évaluation additionnelle à la semaine 52 pour l'échelle NRS du prurit et les résultats se sont avérés statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ) et conformes à ceux de la semaine 16. La variation en pourcentage de la moyenne des moindres carrés au score de l'échelle POEM entre le début de l'étude et la semaine 16 est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, variant de -6,5 (IC à 95 %, -8,02 à -5,01) à -7,6 (IC à 95 %, -9,29 à -5,97). Ces résultats sont statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ) et cliniquement significatifs (DMIC = 3,48) dans tous les essais.

La variation de la moyenne des moindres carrés au score de l'échelle DLQI entre le début de l'étude et la semaine 16 est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, variant de -4,0 (IC à 95 %, -5,16 à -2,80) à -5,7 (IC à 95 %, -6,86 à -4,47). Ces résultats sont à la fois statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ) et potentiellement pertinents sur le plan clinique selon une fourchette de DMIC de 2,2 à 6,9. L'essai LIBERTY AD CHRONOS prévoit une évaluation additionnelle à la semaine 52 pour l'échelle DLQI, dont les résultats se sont avérés statistiquement significatifs ( $P < 0,0001$ ) et conformes à ceux de la semaine 16.

Dans les essais SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CHRONOS, la différence de variation de la moyenne des moindres carrés à partir du début de l'étude au score d'utilité du EQ-5D-3L entre les groupes dupilumab et placebo varie de 0,060 (IC à 95 %, 0,02 à 0,10) à 0,167 (IC à 95 %, 0,12 à 0,21).

## Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Globalement, les EI observés sont similaires à ceux du placebo. La classe d'EI la plus courante est celle des infections et des infestations. De manière constante dans tous les essais, la conjonctive (et les troubles oculaires généraux) a touché plus de patients du groupe dupilumab que de patients du groupe placebo.
- Dans les essais SOLO 1, SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS et LIBERTY AD CAFÉ, on a observé moins d'EIG dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo; en effet, à la semaine 16, des EIG ont été rapportés chez de 1,7 % à 4,7 % des patients

du groupe dupilumab et chez de 3,5 % à 9,3 % des patients du groupe placebo. Les EIG les plus courants on trait à [REDACTED]

- Davantage de patients du groupe placebo que du groupe dupilumab ont eu recours à un traitement de secours. En effet, dans les essais SOLO, 21,0 % et 16,1 % des patients du groupe dupilumab et 51,8 % et 52,1 % des patients du groupe placebo ont eu recours à un traitement de secours. En ce qui concerne les essais LIBERTY AD CHRONOS et LIBERTY AD CAFÉ, 10,9 % et 3,7 % des patients du groupe dupilumab et 34,6 % et 14,8 % des patients du groupe placebo ont eu recours à un traitement de secours. Dans tous les essais, la forme la plus courante de traitement de secours est un CST puissant (groupe III).

## Cout et rapport cout/efficacité

Le dupilumab est offert en solution de 150 mg/ml dans une seringue préremplie au prix proposé par le fabricant de 1 153,85 \$ par dose de 300 mg. Le cout du dupilumab pour la première année est de 31 154 \$ et de 30 000 \$ par année subséquente.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité du dupilumab en tant qu'ajout aux soins usuels chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance. Le comparateur correspond aux soins usuels actuels, soit un CST modérément puissant ou des ITC. La structure du modèle inclut une phase à court terme (un an) lors de laquelle l'efficacité a été modélisée en fonction de la réponse d'après les résultats de l'essai LIBERTY AD CHRONOS et une phase d'entretien à long terme comprenant trois états de santé : en traitement d'entretien par le dupilumab et les soins usuels, en traitement par les soins usuels seulement et le décès.

Les analyses ont été menées du point de vue du système public de soins de santé du Canada durant un horizon temporel couvrant la vie entière, et les couts et les avantages sont actualisés à un taux annuel de 1,5 %. Le fabricant indique que le dupilumab combiné aux soins usuels est associé à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 89 723 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux soins usuels seuls.

Le PCEM a cerné les limites clés suivantes du modèle économique soumis par le fabricant :

- L'analyse du fabricant exclut les comparateurs pertinents (comme l'alitrétinoïne, les immunosuppresseurs et la photothérapie).
- Les effets de l'adhésion au traitement ne sont pas entièrement intégrés au modèle économique. Le fabricant suppose que la faible adhésion au dupilumab réduirait le cout du traitement pharmacologique sans avoir d'effet sur la qualité de vie ou la réponse au traitement. L'ajustement des taux d'adhésion pour refléter les valeurs rapportées dans l'essai LIBERTY AD CHRONOS a entraîné un RCUD plus élevé, étant donné les couts accrus associés au dupilumab.
- Les valeurs d'utilité propres au traitement ont été appliquées en fonction d'une analyse de régression, dans laquelle on suppose que les répondants prenant du dupilumab et les soins usuels maintiennent leur qualité de vie tout au long de leur vie, alors que l'effet du traitement par les soins usuels diminue après la première année. Le modèle varie selon le changement des valeurs d'utilité du traitement et des hypothèses concernant la diminution du traitement.
- Un taux d'arrêt annuel de 2,4 % pour le dupilumab a été appliqué, ce qui est plus faible que le taux rapporté pour d'autres médicaments biologiques et que le taux observé dans l'essai SOLO. L'application d'un taux d'arrêt de 6,3 % en fonction de l'essai SOLO n'a pas influencé significativement les résultats.
- La rentabilité du dupilumab associé aux soins usuels chez les patients pour lesquels les traitements topiques sur ordonnance ne sont pas appropriés est inconnue.

Le PCEM a entrepris une nouvelle analyse en modifiant le taux d'arrêt, le taux d'adhésion et l'approche pour modéliser les valeurs d'utilité des états de santé. Selon la nouvelle analyse du PCEM, le RCUD du dupilumab associé aux soins usuels comparativement à celui des soins usuels seuls chez les patients dont la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance est de 579 672 \$ par AVAQ gagnée. Selon cette analyse, une réduction du prix de 84 % est nécessaire pour obtenir un RCUD de 50 000 \$ par AVAQ.

## Membres du CCEM

### Réunion du 11 avril 2018

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Absences :

Aucune

## **Conflits d'intérêts :**

Aucun

## **Réunion du 20 juin 2018**

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## **Absences :**

Aucune

## **Conflits d'intérêts :**

Aucun