

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 27 juin 2018.

DUPILUMAB (DUPIXENT — SANOFI-AVENTIS CANADA)

Indication : dermatite atopique

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du dupilumab dans le traitement de la dermatite atopique, seulement sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Patient âgé de 12 ans ou plus atteint de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.
2. Essai adéquat de chacun des traitements suivants ou inadmissibilité à ceux-ci : photothérapie (là où le traitement est offert), méthotrexate et cyclosporine.
3. Le patient qui a fait un essai adéquat de la photothérapie, du méthotrexate et de la cyclosporine doit montrer une maladie réfractaire ou une intolérance démontrée.
4. Le médecin doit fournir le score sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI), et celui sur l'échelle d'évaluation globale du médecin (IGA) au moment de la première demande de remboursement.
5. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.

Critères de renouvellement

1. À la demande de poursuite du remboursement, le médecin doit démontrer l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) initial, six mois après le début du traitement.
2. Le médecin doit démontrer le maintien de la réponse EASI-75 depuis le début du traitement tous les six mois pour les autorisations ultérieures.

Conditions de prescription

1. Le patient doit être suivi par un dermatologue.
2. Le dupilumab ne doit pas être utilisé en combinaison avec la photothérapie ni la prise d'immunosuppresseurs, comme le méthotrexate
3. ou la cyclosporine.

Condition relative au prix

Une baisse de prix.

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

Version : Finale

Date de publication : 24 avril 2020

Longueur du rapport : 11 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, 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 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

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 27 juin 2018.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du dupilumab dans le traitement de la dermatite atopique, seulement sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Patient âgé de 12 ans ou plus atteint de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.
2. Essai adéquat de chacun des traitements suivants ou inadmissibilité à ceux-ci : photothérapie (là où le traitement est offert), méthotrexate et cyclosporine.
3. Le patient qui a fait un essai adéquat de la photothérapie, du méthotrexate et de la cyclosporine doit montrer une maladie réfractaire ou une intolérance démontrée.
4. Le médecin doit fournir le score sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI), et celui sur l'échelle d'évaluation globale du médecin (l'*Investigators Global Assessment*, ou IGA) au moment de la première demande de remboursement.
5. La durée maximale de la première autorisation est de six mois.

Critères de renouvellement

1. À la demande de poursuite du remboursement, le médecin doit démontrer l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) initial, six mois après le début du traitement.
2. Le médecin doit démontrer le maintien de la réponse EASI-75 depuis le début du traitement tous les six mois pour les autorisations ultérieures.

Conditions de prescription

1. Le patient doit être suivi par un dermatologue.
2. Le dupilumab ne doit pas être utilisé en combinaison avec la photothérapie ni la prise d'immunosuppresseurs, comme le méthotrexate ou la cyclosporine.

Condition relative au prix

Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Le dupilumab se montre supérieur au placebo dans l'amélioration des signes et des symptômes de la dermatite atopique, de même que de la qualité de vie liée à la santé, chez les adolescents (un essai comparatif randomisé [ECR]) et les adultes (cinq ECR) atteints de dermatite atopique modérée à grave. Les patients à l'étude présentaient une réponse inadéquate aux traitements topiques ou ces traitements n'étaient pas appropriés (un ECR mené chez des adolescents et quatre ECR menés chez des adultes), et le traitement par la cyclosporine était inadéquat, associé à des effets toxiques ou non recommandé en raison de contraindications (un ECR mené chez des adultes).
2. D'après les observations des patients et des cliniciens, la dermatite atopique est associée à des symptômes intenses (démangeaisons et douleur) qui peuvent entraîner des perturbations du sommeil, de l'anxiété et de la dépression, de l'isolement social et une perte de qualité de vie. Il existe peu d'options thérapeutiques lorsque les traitements topiques et les

immunosuppresseurs ne parviennent pas à améliorer les symptômes. L'accès à la photothérapie est limité au Canada, surtout pour les patients vivant dans des régions rurales. Le dupilumab constituerait une option thérapeutique pour les patients dont l'essai adéquat des traitements topiques, de la photothérapie (là où le traitement est offert) et des immunosuppresseurs n'a pas donné les résultats escomptés ou pour les patients qui ne sont pas admissibles à ces traitements ou qui ont subi des effets toxiques.

3. Au prix soumis par le promoteur de 959,94 \$ pour chaque injection de 200 mg ou de 300 mg de dupilumab, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du dupilumab combiné aux soins usuels comparativement aux soins usuels seuls (traitement topique) estimé dans la nouvelle analyse de l'ACMTS correspond à 136 025 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée pour la population visée par l'indication autorisée par Santé Canada. L'ACMTS a fait état des résultats d'une analyse de scénarios sur la population visée par la demande de remboursement (patients visés par l'indication autorisée par Santé Canada qui sont réfractaires ou inadmissibles aux immunosuppresseurs systémiques), et l'estimation du RCED est semblable (133 000 \$ par AVAQ). Dans une autre analyse de scénarios qui a tenu compte du critère d'évaluation EASI-75 comme réponse au traitement chez la population visée par l'indication autorisée par Santé Canada, le RCED est de 120 758 \$ par AVAQ.

Considérations de mise en œuvre

1. À la lumière des essais, la dermatite atopique de modérée à grave se définit par un score EASI égal ou supérieur à 16 ou un score d'évaluation globale de l'investigateur (médecin) de 3 ou 4.
2. La maîtrise adéquate et la maladie réfractaire se définissent le mieux à l'aide de critères semblables à ceux utilisés dans les ECR sur le dupilumab, comme l'atteinte de la réponse EASI-75.
3. La photothérapie n'est pas accessible dans toutes les provinces et tous les territoires. L'inaccessibilité géographique des patients à la photothérapie ne devrait pas les empêcher d'avoir accès au dupilumab s'il est indiqué.

Points de discussion

- Dans l'ensemble, les résultats des essais sont généralisables à la population canadienne atteinte d'une forme modérée à grave de dermatite atopique. Toutefois, les patients qui ont utilisé des inhibiteurs de la calcineurine topiques ou des corticostéroïdes topiques, traitements classiques de la dermatite atopique, dans les deux semaines précédant la première consultation ont été exclus des études 1526, SOLO 1, SOLO 2 et LIBERTY AD CHRONOS, tandis que l'étude LIBERTY AD CAFÉ a exclu ceux qui avaient utilisé des inhibiteurs de la calcineurine topiques dans la semaine précédant la consultation de sélection.
- La dermatite atopique est une maladie chronique et récurrente marquée souvent d'épisodes d'aggravation des symptômes toute la vie durant. Les essais retenus se limitent à 16 semaines (quatre essais) et à 52 semaines (un essai). L'essai SOLO CONTINUE a prolongé de 36 semaines la durée du suivi pour une population choisie de patients provenant des essais SOLO. Les études 1343 (N = 275) et 1225 (N = 1 491) sont des études de prolongation ouvertes à un seul groupe qui évaluent l'innocuité à long terme du dupilumab chez respectivement des enfants et des adultes atteints de dermatite atopique. Les deux études sont en cours et ont ajouté une exposition globale au traitement médiane respective de 16 semaines (étendue de 4,0 à 120,1) et de 24 semaines (étendue de 1,0 à 125,0). Il n'existe aucune donnée relative à l'innocuité du dupilumab au-delà d'une année de traitement. En conséquence, on ne connaît pas l'innocuité à plus long terme du dupilumab.
- Aucune donnée probante ne compare le dupilumab à d'autres médicaments utilisés couramment dans le traitement de la dermatite atopique. Tous les ECR comparent le dupilumab au placebo. Par conséquent, on ne connaît pas l'ampleur du bénéfice clinique du dupilumab comparativement à d'autres traitements existants, et les données probantes sont insuffisantes pour formuler des recommandations qui placent le dupilumab au-dessus des traitements topiques, de la photothérapie et des immunosuppresseurs couramment utilisés, comme le méthotrexate et la cyclosporine.
- La dermatite atopique est une affection courante dont la prévalence à vie est estimée à 17 % chez la population canadienne, et il semblerait que cette prévalence a augmenté au cours des 30 dernières années. Le cout du traitement par le dupilumab est plus élevé que celui d'autres traitements offerts; de ce fait, compte tenu de la taille de la population visée, l'impact budgétaire potentiel du dupilumab pourrait être important.
- Il est peu probable que le dupilumab soit une option rentable au prix indiqué. Une réduction de prix d'au moins 54 % est nécessaire pour améliorer son rapport cout/efficacité, comparativement aux soins usuels, chez les populations visées par la demande de remboursement et indiquées par Santé Canada et amener le RCED à moins de 50 000 \$ par AVAQ. Aucune analyse de la réduction de prix sur la population en conformité avec la recommandation du CCEM n'a été réalisée.

Contexte

Le dupilumab est approuvé par Santé Canada dans le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés. Il s'agit d'un inhibiteur de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'IL-13. Le dupilumab est offert en seringues préremplies jetables de 200 mg ou 300 mg avec protecteur d'aiguille ou en seringues préremplies dans un emballage d'une ou deux seringues. La dose recommandée de dupilumab est en fonction de l'âge et du poids corporel. Chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dont le poids corporel est inférieur à 60 kg, deux injections sous-cutanées de 200 mg de dupilumab sont administrées comme dose d'attaque au cours de la première semaine, suivies d'une injection de 200 mg toutes les deux semaines. Chez les adolescents dont le poids corporel est égal ou supérieur à 60 kg et les adultes (18 ans ou plus), la dose d'attaque recommandée est de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg), suivis de 300 mg toutes les deux semaines.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a déjà examiné le dupilumab dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés. Le CCEM n'a pas recommandé le remboursement du dupilumab pour cette indication en juillet 2018.

La revue systématique originale de l'ACMTS comprenait quatre ECR menés à double insu : SOLO-1 (N = 671), SOLO-2 (N = 708), LIBERTY AD CAFÉ (N = 325) et LIBERTY AD CHRONOS (N = 740). Tous les essais regroupaient des patients atteints de dermatite atopique modérée à grave répartis au hasard dans trois groupes, soit un groupe recevant le dupilumab toutes les semaines, un recevant le dupilumab toutes les deux semaines et un recevant un placebo, pendant une durée de traitement de 16 semaines (études SOLO et LIBERTY AD CAFÉ) ou de 52 semaines (LIBERTY AD CHRONOS).

Les motifs de la recommandation du CCEM étaient l'absence de données probantes comparant le dupilumab à d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la dermatite atopique, l'absence de données évaluant l'innocuité à long terme, des préoccupations relatives à la généralisabilité des données aux patients qui seraient susceptibles de prendre ce médicament dans la pratique clinique et l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité du dupilumab chez les patients pour qui les traitements topiques sous ordonnance ne sont pas appropriés.

La présente demande repose sur une nouvelle indication, qui élargit aux adolescents l'indication initiale.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a pris en considération un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR de phase III menés à double insu sur le dupilumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il s'est également penché sur les commentaires d'un expert clinicien qui traite des patients atteints de dermatite atopique et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects qui sont importants aux yeux des patients.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients ont transmis des observations au CCEM : la Société canadienne de l'eczéma et l'Alliance canadienne des patients en dermatologie. Les observations de patients ont été recueillies à partir de sondages en ligne, de questionnaires à remplir, d'entrevues et de commentaires émis par des patients et des aidants. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des intérêts des patients :

La dermatite atopique modérée ou grave entraîne des effets débilissants chez les patients, tels que des démangeaisons constantes, qui interfèrent avec tous les aspects de la vie, dont le travail, les études, les relations et le sommeil. Les symptômes de la dermatite atopique ont des répercussions négatives sur la qualité de vie en général. Au cours de poussées graves, les patients peuvent également se retrouver alités, la peau couverte de plaies ouvertes dont le suintement peut parfois traverser les vêtements.

Les traitements actuels ont une efficacité limitée selon les patients et les aidants. Chez les patients qui ne répondent pas bien aux traitements topiques et autres interventions comme les bains rigoureux et l'évitement des déclencheurs, les traitements systémiques constituent l'étape suivante. Parmi ces traitements, citons la photothérapie; cependant, selon une enquête récente, cette méthode ne

semble pas être utile chez la plupart des patients, et le prix et le nombre limité d'endroits où elle est offerte constituent des obstacles à l'accès. Les corticostéroïdes par voie orale fonctionneraient bien chez certains patients; toutefois, ceux-ci disent subir un effet rebond terrible lorsqu'ils arrêtent la prise de stéroïdes. Des immunosuppresseurs sont parfois utilisés hors indication; toutefois, ce traitement doit être temporaire à cause de ses effets secondaires graves.

Les personnes qui ont essayé le dupilumab font état d'une amélioration importante des symptômes et de la qualité de vie, dont une amélioration du sommeil et de la productivité, la capacité à reprendre le travail, une meilleure concentration, une reprise des rapports intimes et sociaux et une augmentation de la capacité à faire de l'exercice. Les aidants des adolescents ont constaté une amélioration importante de l'humeur de leurs enfants après que ceux-ci ont commencé à prendre ce médicament.

Essais cliniques

La revue systématique inclut six ECR menés à double insu, soit quatre provenant du premier examen sur le dupilumab (SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY AD CHRONOS et LIBERTY AD CAFÉ) et deux nouveaux essais : l'un mené chez des adolescents (étude 1526) et l'autre chez des adultes (SOLO CONTINUE) atteints de dermatite atopique modérée à grave. L'étude 1526 a réparti au hasard 251 adolescents dans un rapport de 1:1:1 dans trois groupes, soit un groupe recevant le dupilumab toutes les deux semaines, un recevant le dupilumab toutes les quatre semaines et un groupe recevant un placebo durant une période de 16 semaines. Le schéma thérapeutique correspondant à une administration toutes les deux semaines est au centre de la présente revue, car il s'agit du schéma approuvé par Santé Canada. La posologie a été déterminée en fonction du poids, soit 200 mg de dupilumab pour les patients pesant moins de 60 kg et 300 mg pour ceux dont le poids était égal ou supérieur à 60 kg. L'essai SOLO CONTINUE a réparti au hasard des patients recrutés lors des essais SOLO-1 et SOLO-2 dans des groupes recevant soit le dupilumab toutes les semaines ou toutes les deux semaines, le dupilumab toutes les quatre semaines ou toutes les huit semaines ou un placebo sur une période de 36 semaines. Les essais SOLO-1 (N = 671) et SOLO-2 (N = 708) avaient réparti au hasard des patients atteints de dermatite atopique modérée à grave dans des groupes recevant soit le dupilumab toutes les semaines ou toutes les deux semaines ou un placebo durant une période de 16 semaines. LIBERTY AD CAFÉ (N = 325) est un essai de 16 semaines dont les groupes thérapeutiques sont les mêmes que ceux des essais SOLO-1 et SOLO-2, à la différence que tous les patients utilisaient déjà des corticostéroïdes topiques. Enfin, LIBERTY AD CHRONOS (N = 740) est un essai de 52 semaines comportant également les mêmes groupes thérapeutiques et, de la même façon, tous les patients utilisaient déjà des corticostéroïdes topiques.

Dans l'étude 1526, 7 % des patients traités par le dupilumab et 11 % de ceux traités par le placebo ont abandonné le traitement, tandis que dans les autres essais menés chez des adultes, les taux d'abandon vont de 0 % à 9 % dans les groupes du dupilumab et de 5 % à 20 % dans ceux du placebo. Les limites des essais retenus sont l'absence d'un comparateur actif, car tous les essais sont contre un placebo, leur durée relativement courte, et l'exclusion des patients qui avaient utilisé des inhibiteurs de la calcineurine topiques ou des corticostéroïdes topiques dans les deux semaines précédant le début de l'essai ou la consultation de sélection.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : l'atteinte de la réponse EASI-75, la réponse à l'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*Investigators Global Assessment*, IGA) (score de 0 ou de 1 à la fin de la période de traitement), le score lié au prurit et le score de la qualité de vie liée à la santé. Le critère d'évaluation principal des quatre essais est la réponse à l'IGA.

L'IGA est une échelle d'évaluation clinique globale de la gravité de la dermatite atopique en 5 points (0 à 4), où 0 correspond à l'absence de lésions et 4 à la forme grave de dermatite atopique. Une diminution du score traduit une atténuation des signes et des symptômes. Aucune donnée n'a été relevée sur ce qui constituerait une différence minimale d'importance (DMI) chez les patients atteints de dermatite atopique.

L'EASI est une échelle utilisée dans les essais cliniques pour évaluer la gravité de la dermatite atopique et la surface corporelle atteinte. La gravité de quatre caractéristiques de la dermatite atopique (érythème, infiltration/papules, excoriations et lichénification) est évaluée par l'investigateur sur une échelle de 0 (absence) à 3 (grave), et les scores sont additionnés pour chacune des quatre parties du corps (tête, bras, tronc et jambes). Les pourcentages de la surface corporelle (SC) attribués à chaque partie du corps sont de 10 % pour la tête, de 20 % pour les bras, de 30 % pour le tronc et de 40 % pour les jambes. Chaque score partiel est multiplié par la SC correspondante. De plus, la surface atteinte par la dermatite atopique évaluée sous forme de pourcentage pour chaque partie du corps est convertie en un score de 0 à 6, où la surface est exprimée comme suit : 0 (absence), 1 (de 1 % à 9 %), 2 (de 10 % à 29 %), 3 (de 30 % à 49 %), 4 (de 50 % à 69 %), 5 (de 70 % à 89 %) ou 6 (de 90 % à 100 %). Chacun des scores de la surface

corporelle obtenus est multiplié par la surface atteinte. Par conséquent, le score EASI total se situe entre 0 et 72 points, le score le plus élevé indiquant la pire gravité. La DMI globale est de 6,6 d'après les résultats de l'un des essais.

Le score de gravité de la dermatite atopique (SCORAD) évalue trois composantes de la maladie : la SC atteinte, la gravité des signes cliniques et les symptômes. La gravité de six symptômes précis de la dermatite atopique (rougeur, œdème, suintement/croustes, excoriation, épaissement de la peau/lichénification, sècheresse) est évaluée à l'aide d'une échelle ordinale de quatre points (0 = absence, 1 = léger, 2 = modéré et 3 = grave); le pointage maximum est donc de 18. Les symptômes (démangeaisons et insomnie) sont consignés par le patient ou un proche sur une échelle visuelle analogue, où 0 correspond à aucun symptôme et 10 au pire symptôme imaginable, le score maximal possible étant de 20. Le SCORAD est calculé en fonction des trois composantes de la dermatite atopique énumérées plus haut. Le score global maximal possible du SCORAD est de 103; un score élevé correspond à un état moins bon ou plus grave. Une différence de 8,7 points entre les SCORAD a été estimée comme étant la DMI chez les patients atteints de dermatite atopique.

L'échelle d'évaluation du prurit NRS (*Pruritus Numerical Rating Scale*) est un outil utilisé par les patients pour indiquer l'intensité de leurs démangeaisons quotidiennement. On demande aux patients de coter l'intensité globale (moyenne) et maximale des démangeaisons ressenties au cours des 24 dernières heures selon une échelle de 0 (aucune démangeaison) à 10 (pire démangeaison imaginable). Des essais pivots font état de la proportion de patients ayant une amélioration (diminution de 3 points ou égale ou plus, ou de 4 points ou plus) de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS du prurit entre le début de l'essai et la semaine 16. La définition la plus appropriée d'une personne qui répond à l'échelle NRS du prurit est de l'ordre de 3 à 4 points.

Le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) est un outil de mesure de la qualité de vie en dermatologie. Il s'agit d'un questionnaire de 10 questions qui évalue six aspects différents qui peuvent avoir des répercussions négatives sur la qualité de vie : les symptômes et les émotions, les activités quotidiennes, les loisirs, le travail et le rendement scolaire, les relations personnelles et le traitement. Chacune des 10 questions se mesure sur une échelle de 0 (pas du tout) à 3 (énormément), se traduisant par un pointage global compris entre 0 et 30. Plus le pointage est élevé, plus la qualité de vie est détériorée. Les estimations de la DMI se situent entre 2,2 et 6,9. Le CDLQI est une variante du DLQI, utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les enfants. Il peut être rempli par l'enfant seul ou avec l'aide des parents ou du tuteur et porte sur six sphères d'activités quotidiennes, dont les symptômes et les émotions, les loisirs, l'école ou les vacances, les relations personnelles, le sommeil et le traitement. Aucune DMI n'a été établie dans la documentation scientifique.

L'échelle hospitalière de mesure de l'anxiété et de la dépression (HADS pour *Hospital Anxiety and Depression Scale*) est un questionnaire rempli par le patient et qui vise à cerner les troubles anxieux et la dépression chez les patients traités en établissement autre que psychiatrique. La HADS compte 14 questions qui évaluent les symptômes ressentis au cours de la semaine précédente; sept questions sont liées à l'anxiété et les sept autres à la dépression. Les patients répondent à chaque question en fonction d'une échelle de Likert en quatre points, soit de 0 (meilleur) à 3 (pire); par conséquent, une personne peut obtenir un score compris entre 0 et 21 pour chaque sous-échelle (anxiété et dépression). Un score de 11 ou plus sur l'une ou l'autre des sous-échelles est associé à un cas clair de morbidité psychologique, tandis qu'un score de 8 à 10 est associé à un cas probable et un score de 0 à 7 n'est pas associé à un cas de morbidité psychologique. Aucune information sur la DMI n'a été constatée dans la documentation.

La mesure de l'exéma par le patient (POEM pour *Patient Oriented Eczema Measure*) est un questionnaire de sept questions utilisé dans les essais cliniques pour évaluer les symptômes de la maladie chez les enfants et les adultes. Sur la base de la fréquence d'apparition au cours de la semaine précédente, les sept éléments du questionnaire (sècheresse, démangeaison, desquamation, craquelures, perte de sommeil, saignement et suintement) sont évalués à l'aide d'une échelle de cinq points : 0 correspond à aucun jour, 1 à un ou deux jours, 2 à trois ou quatre jours, 3 à cinq ou six jours et 4 à tous les jours. Le score total maximal est de 28; un score élevé indique une qualité de vie médiocre (score de 0 à 2 = aucune ou pratiquement aucune lésion, de 3 à 7 = exéma léger, de 8 à 16 = exéma modéré, de 17 à 24 = exéma grave et de 25 à 28 = exéma très grave). Sur la base d'une étude, la DMI concernant la POEM chez les enfants atteints de dermatite atopique modérée à grave est la suivante : un score de 3,0 à 3,9 indique une différence probablement importante sur le plan clinique; un score égal ou supérieur à 4 indique une différence fort probablement importante sur le plan clinique.

Efficacité

Dans l'étude 1526, 24 % des patients (adolescents) traités par le dupilumab et 2 % de ceux traités par le placebo ont obtenu un score IGA de 0 (aucune lésion) ou de 1 à la semaine 16. La différence entre le dupilumab et le placebo (22 % [IC à 95 % de 12 % à 32 %], $P < 0,0001$) est statistiquement significative. Les résultats des études menées chez l'adulte concordent avec ceux de l'étude 1526 pour ce critère d'évaluation; 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 % de 14,95 % à 37,65 %) à 27,7 % (IC à 95 % de 20,18 % à 35,17 %). Dans l'essai SOLO CONTINUE, plus de patients du groupe dupilumab que du groupe placebo ont maintenu un IGA à 1 ou moins de sa valeur au début de l'essai à la semaine 36.

Dans l'étude 1526, une réponse EASI-75 a été atteinte chez 42 % des patients du groupe dupilumab et chez 8 % de ceux du groupe placebo, et cette différence entre les deux groupes (33 % [IC à 95 % de 21 % à 45 %], $P < 0,0001$) est statistiquement significative à la semaine 16. Dans tous les essais menés chez les adultes, la proportion de patients ayant atteint un EASI-75 est plus grande dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, la différence de proportion variant parmi les essais de 32,3 % (IC à 95 % de 24,75 % à 39,94 %) à 45,7 % (IC à 95 % de 35,72 % à 55,66 %). Chaque essai a produit des résultats statistiquement significatifs ($P < 0,0001$). Dans l'essai SOLO CONTINUE, plus de patients du groupe dupilumab que du groupe placebo ont atteint un EASI-75 qu'ils ont maintenu à la semaine 36.

Par ailleurs, dans l'étude 1526, on observe une amélioration (réduction) du SCORAD moyen entre le début de l'étude et la semaine 16 pour le dupilumab comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés entre le dupilumab et le placebo de $-34,0$ [IC à 95 % de $-43,4$ à $-24,6$], $P < 0,0001$), et cette différence est statistiquement significative et importante sur le plan clinique, compte tenu de la DMI de 8,7 points. Dans tous les essais menés chez les adultes, les différences entre les moyennes des moindres carrés au SCORAD entre les groupes dupilumab et placebo varient de $-27,7$ (IC à 95 % de $-33,46$ 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 comporte une évaluation additionnelle à la semaine 52 dans laquelle tous les résultats relatifs à l'efficacité sont demeurés constants et statistiquement significatifs ($P < 0,0001$).

Dans l'étude 1526, le pourcentage moyen de variation des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS diminue entre le début de l'essai et la semaine 16 dans le groupe dupilumab comparativement au groupe placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés de $-29,0$ % [IC à 95 % de $-39,5$ à $-18,4$], $P < 0,0001$). Le dupilumab améliore également de façon statistiquement significative le pourcentage de patients qui obtiennent une réduction d'au moins 3 ou 4 points de la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens les plus élevés à l'échelle NRS du prurit à partir du début de l'étude. On observe une amélioration des scores de l'échelle POEM entre le début de l'étude et la semaine 16 pour le dupilumab comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés entre le dupilumab et le placebo de $-6,3$ [IC à 95 % de $-8,6$ à $-4,0$], $P < 0,0001$), et ces différences sont statistiquement significatives et probablement importantes sur le plan clinique, compte tenu de la DMI de 4.

La proportion de patients présentant une amélioration 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 ceux du groupe placebo dans tous les essais menés chez les adultes; la différence entre les groupes varie de 26,5 % (IC à 95 % de 19,13 % à 33,87 %) à 39,1 % (IC à 95 % de 28,53 % à 49,65 %). Des résultats semblables ont été observés quant à la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins trois points entre le début de l'étude et la semaine 16. L'essai LIBERTY AD CHRONOS comporte 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 cohérents avec ceux de la semaine 16. La variation de la moyenne des moindres carrés du score POEM entre le début de l'essai et la semaine 16 est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, variant de $-6,5$ (IC à 95 % de $-8,02$ à $-5,01$) à $-7,6$ (IC à 95 % de $-9,29$ à $-5,97$). Ces résultats sont statistiquement significatifs ($P < 0,0001$) et importants sur le plan clinique dans tous les essais menés chez les adultes. De façon semblable, les résultats relatifs aux scores de l'échelle NRS du prurit et de l'échelle POEM de l'essai SOLO CONTINUE indiquent que le dupilumab serait supérieur au placebo.

Dans l'étude 1526, l'amélioration des scores moyens de l'échelle CDLQI entre le début de l'étude et la semaine 16 est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés de $-3,4$ [IC à 95 % de $-5,0$ à $-1,8$], $P < 0,0001$). L'amélioration moyenne des scores totaux de la HADS entre le début de l'étude et la semaine 16 n'est pas statistiquement supérieure pour le dupilumab comparativement au placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés entre les groupes de $-1,3$ [IC à 95 % de $-3,30$ à $0,76$], $P = 0,1691$). Chez les adultes, la variation de la moyenne des moindres carrés au score de l'échelle DLQI entre le début de l'essai et la semaine 16 est plus importante dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo, variant de $-4,0$ (IC à 95 % de $-5,16$ à $-2,80$) à $-5,7$ (IC à 95 % de $-6,86$ à $-4,47$). Ces résultats sont à la fois statistiquement significatifs ($P < 0,0001$) et potentiellement pertinents sur le plan clinique, la DMI se trouvant entre 2,2 et 6,9. Les données de la semaine 52 de l'essai LIBERTY AD CHRONOS et celles de la semaine 36 de l'essai SOLO CONTINUE

concernant l'échelle DLQI sont statistiquement significatives ($P < 0,0001$) en faveur du dupilumab et cohérentes avec les résultats 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 questionnaire EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions 5-Levels) entre les groupes dupilumab et placebo va de 0,060 (IC à 95 % de 0,02 à 0,10) à 0,167 (IC à 95 % de 0,12 à 0,21).

Effets néfastes (innocuité)

Des événements indésirables généraux sont survenus chez de 65 % à 74 % des patients du groupe dupilumab et chez de 65 % à 82 % des patients du groupe placebo dans les essais retenus. Les événements indésirables les plus fréquents dans les deux groupes sont les infections des voies respiratoires supérieures et la dermatite atopique.

Des événements indésirables graves sont survenus chez de 0 % à 5 % des patients du groupe dupilumab et chez de 1 % à 9 % des patients du groupe placebo dans l'ensemble des essais.

Des abandons de traitement pour cause d'événements indésirables sont survenus chez de 0 % à 2 % des patients du groupe dupilumab et chez de 1 % à 5 % des patients du groupe placebo dans l'ensemble des essais.

Dans le cadre de la présente revue, les effets néfastes notables sont la conjonctivite et les réactions au point d'injection, et on ne note aucune différence nette et constante entre les groupes du dupilumab et ceux du placebo pour ces effets.

Des évaluations de l'innocuité à plus long terme et une prolongation du suivi à 36 semaines n'ont révélé aucun nouveau problème d'innocuité.

Preuves indirectes

Trois comparaisons indirectes de traitements potentiellement pertinentes ont été relevées dans la documentation. Ces comparaisons n'ont pas fait l'objet d'un résumé en raison de leurs limites méthodologiques importantes.

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix proposé par le demandeur de 959,94 \$ par injection, quelle que soit la dose, le cout du dupilumab pour la première année de traitement est de 25 918 \$ par patient et le cout annuel du traitement d'entretien est de 24 958 \$ par patient.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité comparant le dupilumab combiné aux soins usuels et les soins usuels seuls (traitement topique) chez les patients de 12 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou chez qui ces traitements ne sont pas appropriés, conformément à l'indication de Santé Canada. La structure du modèle comprend un arbre décisionnel reflétant une phase de courte durée (un an) d'évaluations de la réponse au traitement et un modèle de Markov de transition entre des états de santé pour la phase d'entretien qui s'inscrit dans un horizon temporel couvrant la vie entière (86 ans). Dans la phase de courte durée, la réponse au traitement a été modélisée comme étant une amélioration égale ou supérieure à 50 % du score de l'échelle EASI entre le début de l'étude et la semaine 8 pour l'étude 1526 et la semaine 52 pour l'essai LIBERTY AD CHRONOS. Les patients qui ont satisfait ce critère aux deux moments de l'évaluation ont fait partie de ceux qui répondent au traitement dans le modèle de Markov (modèle à long terme). Les patients qui n'ont pas répondu au dupilumab combiné aux soins usuels sont passés aux soins usuels seuls. Le modèle de Markov a incorporé un cycle d'une durée d'un an et comprend quatre états de santé : dupilumab combiné aux soins usuels entraînant une réponse, soins usuels entraînant une réponse, soins usuels sans réponse et décès. Les taux de mortalité selon l'âge et le sexe proviennent des tableaux de mortalité pour le Canada. Le demandeur a également fourni une analyse de scénarios pour la population visée par la demande de remboursement — les patients qui sont également réfractaires ou inadmissibles aux immunosuppresseurs systémiques.

L'ACMTS a soulevé les limites clés suivantes de l'analyse économique soumise par le demandeur :

- l'absence de comparateurs pertinents comme les immunosuppresseurs (p. ex., méthotrexate, cyclosporine) prescrits pour traiter la dermatite atopique modérée à grave;
- le demandeur a présumé que les données provenant de populations de patients différentes sur le plan clinique pouvaient être combinées pour suivre les patients tout au long du modèle. L'ACMTS estime que cette application des données est inappropriée;
- le demandeur a incorporé des valeurs d'utilité propres au traitement, ce qui ne reflète pas les pratiques exemplaires. De plus, la méthodologie utilisée pour dériver ces valeurs est associée à une incertitude importante;
- les estimations de l'utilité manquent de validité apparente sur plusieurs points (p. ex., le poids de l'utilité pour les personnes répondant au dupilumab combiné aux soins usuels était plus élevé que la norme de la population canadienne pour le questionnaire EQ-5D, et des données provenant de populations manifestement différentes ont été utilisées, ce qui a entraîné une baisse d'utilité invraisemblable liée à l'âge entre 18 et 19 ans);
- l'inclusion des désutilités des aidants dans le scénario de référence n'est pas cohérente avec la perspective du payeur public;
- le maintien de la réponse au traitement au-delà de la durée de l'essai demeure incertain.

L'ACMTS a réalisé une nouvelle analyse qui exclut les utilités des aidants, inclut d'autres mesures de réponse et de non-réponse au traitement, d'utilité et de durabilité de la réponse, et tient compte des coûts à l'échelle macroéconomique. Le RCED du dupilumab combiné aux soins usuels comparativement à celui des soins usuels seuls est de 136 025 \$ par AVAQ gagnée. L'ACMTS a réalisé une analyse de scénarios pour la population visée par la demande de remboursement (patients qui sont également réfractaires ou inadmissibles aux immunosuppresseurs systémiques) et le RCED obtenu est semblable (133 877 \$ par AVAQ gagnée). L'ACMTS a également réalisé une analyse du scénario de référence incorporant l'EASI-75 comme définition de la réponse et le RCED a diminué pour atteindre 120 738 \$ par AVAQ. Aucune analyse de réduction de prix n'a été effectuée sur la population de patients recommandée par le CCEM.

Ces résultats, qui sont fondés sur la durabilité de l'effet entre les semaines 16 et 52, sont très incertains. L'ACMTS n'a pas été en mesure d'analyser le rapport coût/efficacité du dupilumab combiné aux soins usuels par rapport à d'autres comparateurs utilisés actuellement chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ni de déterminer la différence du rapport coût/efficacité du dupilumab entre les patients atteints de dermatite atopique modérée et ceux atteints de dermatite atopique grave. En conséquence, les résultats de l'analyse économique sont incertains.

Membres du CCEM

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

Réunion du 18 mars 2020

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun