

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Dupilumab (Dupixent)

Indication : Dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave chez le patient de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

Promoteur : Sanofi-Aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 24 avril 2020.

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 chez un 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 de Dupixent?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Dupixent dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez le patient de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés, sous réserve de certaines conditions.

Cette recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication parue le 24 avril 2020. Les régimes d'assurance médicaments publics ont présenté en 2022 une demande de conseils visant à répondre à une demande de renseignements sur les conditions de remboursement de 2020.

Quels sont les patients admissibles?

Dupixent ne doit être remboursé que chez les patients ayant déjà essayé d'autres traitements, mais dont l'état ne s'est pas amélioré, ou chez ceux pour qui les autres traitements sont déconseillés. Ces autres traitements sont : la dose maximale tolérée de médicaments topiques combinée à une photothérapie (si disponible), et la dose maximale tolérée de médicaments topiques et au moins un des médicaments suivants : méthotrexate, cyclosporine, mofétilmycophénolate, azathioprine.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Dupixent ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un dermatologue, un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre, et si son coût est réduit.

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

- Selon les résultats de cinq essais cliniques menés auprès d'adultes et d'un essai mené chez des adolescents, Dupixent réduit la gravité et les symptômes de la DA, par rapport à un placebo.
- Dupixent pourrait combler certains besoins importants pour les patients, notamment en ce qui concerne la réduction de la gravité de la DA et des symptômes, et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- D'après l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Dupixent ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public; son prix doit être réduit d'au moins 54 %. Aucune analyse de la réduction de prix nécessaire pour la population en conformité avec la recommandation du CCEM de 2020 n'a été réalisée. La demande de conseils présentée en 2022 ne comprend pas d'analyses économiques additionnelles.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la dermatite atopique?

La DA est une affection cutanée qui provoque une sécheresse, des rougeurs et d'intenses démangeaisons. Le grattage constant peut entraîner des excoriations et des saignements pouvant provoquer des infections. Des plaies suintantes peuvent également survenir dans des formes plus graves. La DA grave peut être invalidante sur le plan physique et causer de l'anxiété ou de la dépression. Selon les estimations, la prévalence à vie de la DA au Canada pourrait atteindre 17 %.

Besoins non comblés en contexte de dermatite atopique

Il n'existe aucun traitement curatif de la DA; le traitement vise à soulager les symptômes et à améliorer la maîtrise de la maladie à long terme. Même si de nombreux traitements contre la DA sont approuvés au Canada, les médicaments actuellement offerts s'avèrent parfois inefficaces pour réduire les symptômes chez certains patients, de sorte que d'autres traitements sont nécessaires.

Combien coûte Dupixent?

Le traitement par Dupixent devrait coûter environ 25 918 \$ par patient la première année, puis 24 958 \$ par année en traitement d'entretien.

Recommandation

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 24 avril 2020.

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de Dupixent dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez le patient de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Les patients (atteints d'une DA réfractaire démontrée) ont fait un essai adéquat de chacun des traitements suivants, y sont intolérants (intolérance démontrée) ou inadmissibles :
 - 1.1. traitements topiques sur ordonnance aux doses maximales tolérées en combinaison avec la photothérapie (là où elle est offerte);
 - 1.2. traitements topiques sur ordonnance aux doses maximales tolérées en combinaison avec au moins un immunomodulateur à action générale (méthotrexate, cyclosporine, mofétilmycophénolate ou azathioprine).
2. Le médecin doit fournir le score sur l'échelle de sévérité de la DA, 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.
3. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois.

Critères de renouvellement

1. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin doit démontrer l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une amélioration du score EASI de 75 % ou plus (réponse EASI-75) par rapport aux valeurs de départ, six mois après le début du traitement.
2. Le médecin doit démontrer le maintien de la réponse EASI-75 par rapport au début du traitement tous les six mois pour les autorisations ultérieures.

Condition de prescription

1. Le patient est traité par un dermatologue, un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre ayant une expertise dans la prise en charge de la DA modérée ou grave.
2. Le dupilumab n'est pas utilisé en combinaison avec la photothérapie ou avec un immunomodulateur (y compris les médicaments biologiques, ou d'autres inhibiteurs de Janus kinases – JAK) dans le traitement de la DA modérée ou grave.

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 DA, de même que de la QVLS, chez les adolescents (un essai comparatif randomisé [ECR]) et les adultes (cinq ECR) atteints de DA modérée ou grave. Les patients à l'étude sont des personnes ayant présenté une réponse inadéquate aux traitements topiques ou chez qui ces traitements n'étaient pas appropriés (un ECR mené chez des adolescents et quatre ECR menés chez des adultes), et des personnes chez qui le traitement par la cyclosporine était inadéquat, associé à des effets toxiques ou non recommandé en raison de contre-indications (un ECR mené chez des adultes).
2. D'après les observations des patients et des cliniciens, la DA 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 atténuer 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 chez qui un 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. Pendant ses discussions sur la demande de conseils, le CCEM détermine que les conditions d'amorce et de prescription du dupilumab devraient être modifiées pour refléter les conditions appliquées aux médicaments plus récents utilisés dans le traitement de la DA chez cette population, et ce, à la lumière des essais sur le dupilumab, d'opinions de cliniciens experts et d'observations des parties prenantes.
4. Pendant des années, les approches classiques à l'égard du traitement de la DA réfractaire modérée ou grave reposaient sur des immunomodulateurs d'ancienne génération. Il existe des inquiétudes persistantes quant à l'innocuité à long terme de ces médicaments; cependant, on possède une expérience clinique étendue des immunomodulateurs à action générale, et ils coûtent beaucoup moins cher que les médicaments de nouvelle génération. En outre, le pourcentage de patients ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale contre la DA est de 26,3 % dans l'essai SOLO 1, de 31,1 % dans l'essai SOLO 2, de 33,6 % dans l'essai LIBERTY AD CHRONOS et de 20,8 % dans l'essai 1526. Quant à l'essai LIBERTY AD CAFÉ, étant donné que les patients admis pouvaient avoir déjà reçu de la cyclosporine, 77,5 % des participants avaient déjà reçu au moins un immunosuppresseur à action générale. Selon l'opinion du clinicien expert et la rétroaction des régimes d'assurance médicaments et des cliniciens, il devrait y avoir un essai de traitement par au moins un immunomodulateur classique avant le recours au dupilumab en contexte de DA réfractaire.
5. En réponse à la demande de conseils, le CCEM indique que la durée de l'autorisation initiale du dupilumab devrait demeurer de six mois, étant donné le mécanisme d'action du médicament et le moment où il prend effet. Cette condition concorde avec ce qu'on observerait dans la pratique clinique au Canada.
6. Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de DA réfractaire modérée ou grave pour que le dupilumab soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié. En outre, plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées au moment de choisir le traitement qui convient le mieux, et un dermatologue,

un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre ayant une expertise dans la prise en charge de la DA modérée ou grave et connaissant bien ce paradigme thérapeutique sera le mieux placé pour faire ce choix.

7. Les données probantes ne montrent pas d'effet bénéfique du dupilumab dans le traitement de la DA modérée ou grave lorsqu'il est administré en combinaison avec la photothérapie, des immunomodulateurs (y compris les médicaments biologiques) ou d'autres inhibiteurs de JAK.
8. 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 \$ l'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 \$ l'AVAQ). Dans une autre analyse de scénarios utilisant la réponse EASI-75 comme critère d'évaluation de la réponse au traitement chez la population visée par l'indication autorisée par Santé Canada, le RCED est de 120 758 \$ l'AVAQ.

Considérations de mise en œuvre

1. À la lumière des essais, la DA modérée ou 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 à la photothérapie ne devrait pas empêcher des patients d'avoir accès au dupilumab s'il est indiqué.
4. Le clinicien expert note qu'on définit un « essai adéquat » de traitement de la DA par la photothérapie, le méthotrexate, la cyclosporine, le mofétilmycophénolate et l'azathioprine comme suit :
 - 4.1. Photothérapie : durée typique du traitement de 12 semaines (à raison de 3 séances par semaine).
 - 4.2. Méthotrexate : dose de 10 mg à 20 mg par semaine pendant 12 semaines.
 - 4.3. Cyclosporine : dose de 2,5 mg/kg à 5 mg/kg par jour pendant 12 semaines.
 - 4.4. Mofétilmycophénolate : dose de 1 g deux fois par jour pendant 12 semaines.
 - 4.5. Azathioprine : dose de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour pendant 12 semaines.

Points de discussion

- Dans l'ensemble, les résultats des essais sont généralisables à la population vivant au Canada atteinte d'une forme modérée ou grave de DA. Toutefois, les patients qui ont utilisé des inhibiteurs de la calcineurine topiques ou des corticostéroïdes topiques (traitements classiques de la DA) 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 DA est une maladie chronique et récurrente marquée d'épisodes fréquents 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 DA. 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 DA. 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 DA est une affection courante dont la prévalence à vie est estimée à 17 % chez la population vivant au Canada, et il semblerait que cette prévalence ait augmenté au cours des 30 dernières années. Le coût du traitement par le dupilumab est plus élevé que celui d'autres traitements offerts; de ce fait, et 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 coût/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 \$ l'AVAQ. Aucune analyse de la réduction de prix sur la population en conformité avec la recommandation du CCEM n'a été réalisée.
- Pendant ses discussions sur la demande de conseils, le CCEM reconnaît que les conditions de remboursement du dupilumab devraient être modifiées pour refléter les conditions appliquées aux médicaments plus récents. Plus particulièrement, certains cliniciens experts n'appuient plus le critère d'amorce exigeant l'échec d'un traitement antérieur par la cyclosporine.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du CCEM – Réunion sur l'examen de 2020

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.

Date de la réunion : Le 18 mars 2020

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun

Membres du CCEM – Réunion sur la demande de conseils de 2022

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, Bob Gagné et Morris Joseph, et M^{me} Heather Neville.

Date de la réunion : Le 23 novembre 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.