



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Dupilumab (Dupixent)

Indication : Dans le traitement, chez le patient âgé de 6 mois ou plus, de la dermatite atopique modérée ou grave, si des traitements topiques sur ordonnance ne sont pas parvenus à maîtriser les symptômes ou si ces traitements sont déconseillés.

Promoteur : Sanofi-aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

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 âgé de 6 mois ou plus, mais de moins de 12 ans, 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.

La recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) portant sur Dupixent dans le traitement de la DA modérée ou grave chez les patients de 12 ans et plus, émise en février 2023, est toujours en vigueur pour les patients ne faisant pas partie de la population visée par la présente recommandation.

Quels sont les patients admissibles?

Dupixent ne doit être remboursé que chez les patients âgés de 6 mois ou plus, mais de moins de 12 ans, atteints de DA modérée ou grave qui ont déjà essayé des médicaments topiques, mais dont l'état ne s'est pas amélioré, ou chez ceux qui ne peuvent utiliser ces médicaments.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Dupixent ne doit être remboursé que si le patient est suivi par un dermatologue, un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre possédant une expertise de la prise en charge de la DA modérée ou grave, et si son coût est réduit. À l'instauration du traitement, Dupixent n'est remboursé que pour six mois. Dupixent n'est pas utilisé en combinaison avec la photothérapie, les immunomodulateurs (y compris les médicaments biologiques) ou un inhibiteur de Janus kinase (JAK) dans le traitement de la DA modérée ou grave.

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

- Dupixent a réduit la gravité de la DA et les démangeaisons en plus d'améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVLS) comparativement à un placebo dans le cadre de son utilisation dans deux essais cliniques, l'un portant sur des patients âgés de 6 mois ou plus, mais de moins de 6 ans, et atteints de DA modérée ou grave, et l'autre, sur des patients âgés de 6 ans ou plus, mais de moins de 12 ans et atteints de DA grave.
- Dupixent pourrait combler certains besoins importants aux yeux des patients, notamment en ce qui concerne la réduction de la gravité de la DA et des symptômes, et l'amélioration de la QVLS.



Résumé

- À la lumière de 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. Une réduction du prix est donc requise.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Dupixent devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 1 523 349 925 \$ sur les trois prochaines années. Le véritable impact budgétaire présente cependant des incertitudes.

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 entraîne des excoriations et des saignements pouvant provoquer des infections. Des plaies suintantes peuvent également survenir dans des formes plus graves de DA. 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 atteindrait 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 des traitements de la DA sont approuvés au Canada, les médicaments actuellement offerts se révèlent parfois inefficaces pour réduire les symptômes chez certains patients. Il faut donc de nouvelles options thérapeutiques.

Combien coûte Dupixent?

Le traitement par Dupixent devrait coûter environ 12 723 \$ par année pour les patients âgés de 6 mois à 5 ans, et environ 25 446 \$ par année pour les patients de 6 ans à 12 ans.

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 (DA) modérée ou grave chez le patient âgé de 6 mois ou plus, mais de moins de 12 ans, 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 énoncées au tableau 1.

La recommandation du CCEM portant sur le dupilumab dans le traitement de la DA modérée ou grave chez les patients de 12 ans et plus, émise en février 2023, est toujours en vigueur pour les patients ne faisant pas partie de la population visée par la présente recommandation.

Justification

Deux essais cliniques randomisés (ECR) à double insu (LIBERTY AD PRESCHOOL, N = 162, et LIBERTY AD PEDS, N = 367) ont évalué l'emploi du dupilumab chez des patients atteints de DA non maîtrisée adéquatement par des traitements topiques sur ordonnance. Dans l'essai LIBERTY AD PRESCHOOL, les patients recrutés étaient âgés de 6 mois ou plus, mais de moins de 6 ans, et atteints de DA modérée ou grave, tandis que dans l'essai LIBERTY AD PEDS, ils étaient âgés de 6 ans ou plus, mais de moins de 12 ans, et atteints de DA grave. Les deux essais montrent que, lorsque le dupilumab et le placebo sont administrés en combinaison avec des corticostéroïdes topiques (CST) pendant 16 semaines, le dupilumab, comparativement au placebo, entraîne des améliorations statistiquement significatives et d'importance clinique de divers résultats comptant pour les patients, les aidants et les cliniciens dans le contexte de la prise en charge de la DA, notamment la gravité globale de la maladie (évaluée par l'Indice d'étendue et de gravité de l'exéma [EASI, de l'anglais *Eczema Area and Severity Index*] et le score à l'évaluation globale réalisée par le chercheur [IGA, de l'anglais *Investigator Global Assessment*]), l'intensité des démangeaisons (évaluée au moyen d'une échelle numérique) et la QVLS (évaluée à l'aide des outils DFI [*Dermatitis Family Index*], CDLQI [*Children's Dermatology Life Quality Index*] et IDQoL [*Infants' Dermatology Quality of Life Index*], ce dernier n'ayant été utilisé que dans le cadre de l'essai LIBERTY AD PRESCHOOL).

Les patients et les aidants soulignent le besoin d'avoir des options de traitement plus simples à administrer et qui maîtrisent efficacement la maladie, soulagent les symptômes et améliorent la QVLS. Selon le CCEM, le dupilumab semble répondre à certains de ces besoins, comme il atténue tous les symptômes associés à la DA (y compris les démangeaisons), diminue la gravité de la maladie et améliore notablement la QVLS.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le dupilumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du dupilumab combiné au traitement symptomatique optimal (TSO) est de 130 945 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au TSO seul. À cette valeur de RCED, le dupilumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement de la DA modérée ou grave chez le patient âgé de 6 mois ou plus, mais de moins de 12 ans, dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le dupilumab soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Patients âgés de 6 mois ou plus, mais de moins de 12 ans, atteint de DA modérée ou grave, dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés.	L'essai LIBERTY AD PRESCHOOL a recruté des patients âgés de 6 mois ou plus, mais de moins de 6 ans, atteints de DA modérée ou grave. L'essai LIBERTY AD PED a recruté des patients âgés de 6 ans ou plus, mais de moins de 12 ans, atteints de DA grave.	D'après les essais, la DA modérée ou grave est définie par un score EASI de 16 points ou plus, ou un score IGA de 3 ou 4. 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'obtention d'une réponse EASI-75.
2. Le médecin fournit le score aux échelles EASI et IGA au moment de la première demande de remboursement.	L'essai LIBERTY AD PRESCHOOL a recruté des patients ayant un score égal ou supérieur à 16 à l'échelle EASI, et égal ou supérieur à 3 à l'échelle IGA. L'essai LIBERTY AD PEDS a recruté des patients ayant un score égal ou supérieur à 21 à l'échelle EASI, et égal ou supérieur à 4 à l'échelle IGA.	—
3. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois.	Dans les essais pivots, la réponse au traitement a été évaluée à 16 semaines. Les cliniciens experts indiquent au CCEM qu'à l'amorce du traitement, il semble raisonnable d'autoriser le remboursement pour une durée de 6 mois, la DA étant une maladie chronique qui devrait nécessiter l'administration de dupilumab pendant une période relativement longue.	—
Renouveau		
4. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une réponse EASI-75 six mois après le début du traitement.	La réponse EASI-75 était l'un des principaux critères d'évaluation secondaires des essais LIBERTY AD PRESCHOOL et LIBERTY AD PEDS. Les cliniciens experts indiquent au CCEM que dans la pratique clinique, la réponse au traitement est évaluée six mois après l'amorce du traitement par le dupilumab et tous les six mois par la suite.	—
5. Le médecin démontre le maintien de la réponse EASI-75 par rapport au début du traitement tous les six mois pour les autorisations ultérieures.		Les cliniciens experts indiquent que si un patient atteint l'âge de 12 ans après l'amorce du traitement par le dupilumab, le renouvellement du remboursement ne doit pas dépendre de l'essai ou de l'échec d'un autre traitement à action générale ou de la photothérapie, mais plutôt du maintien de la réponse EASI-75.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Prescription		
6. 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.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de DA modérée ou grave pour que le dupilumab soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié.	Le CCEM note que dans les collectivités où l'accès aux spécialistes est limité, les territoires de compétence devront examiner la possibilité que le médecin de famille prescrive le dupilumab en consultation avec un dermatologue, un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre ayant une expertise dans la prise en charge de la DA modérée ou grave.
7. Le dupilumab n'est pas utilisé en combinaison avec la photothérapie, des immunomodulateurs (y compris les médicaments biologiques) ou d'autres inhibiteurs de JAK dans le traitement de la DA modérée ou grave.	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.	—
Prix		
8. Le prix est réduit.	Le RCED du dupilumab combiné au TSO s'élève à 130 945 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul. Une réduction du prix du dupilumab de 54 % est nécessaire pour que son RCED passe sous le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul.	—
Faisabilité de l'adoption		
9. La faisabilité de l'adoption du dupilumab est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du dupilumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la première, la deuxième et la troisième année. Il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; CST = corticostéroïde topique; DA = dermatite atopique; EASI = Indice d'étendue et de gravité de l'exéma [de l'anglais *Eczema Area and Severity Index*]; EASI-75 = amélioration d'au moins 75 % du score global EASI initial; IGA = score à l'évaluation globale réalisée par le chercheur [de l'anglais *Investigator Global Assessment*]; ITC = inhibiteur topique de la calcineurine; JAK = Janus kinase

Points de discussion

- Le CCEM indique que les enfants de moins de 12 ans devraient avoir accès au dupilumab même s'ils n'ont pas d'abord connu un échec de réponse à la photothérapie ou aux immunosuppresseurs à action générale (p. ex. la cyclosporine, le méthotrexate, l'azathioprine ou le mofétilmycophénolate), car l'administration de ces traitements est peu courante dans ce groupe d'âge au Canada. Les cliniciens experts font remarquer que l'âge de 12 ans ne constitue pas un seuil d'importance clinique et ne devrait pas entraîner de changements au regard de la prise en charge clinique. Selon le CCEM, lorsqu'un enfant atteint l'âge de 12 ans, on ne devrait pas exiger qu'il essaie la photothérapie ou d'autres immunosuppresseurs à action générale; s'il a commencé le traitement par le dupilumab et qu'il répondait aux critères de renouvellement avant ses 12 ans, on devrait l'autoriser à poursuivre le traitement.
- Les cliniciens experts indiquent au CCEM que la DA peut être modérée, même lorsque le score EASI est inférieur à 16 points. Chez certains patients, les lésions ne touchent qu'un faible pourcentage de la surface corporelle et sont localisées (par exemple, aux mains, aux pieds ou au cuir chevelu), mais leur gravité pourrait nécessiter un traitement par le dupilumab. Il n'existe pas de données probantes pour ce sous-groupe de patients.
- Le CCEM indique qu'une DA apparue pendant l'enfance peut finir par disparaître. Les cliniciens experts estiment cependant que la probabilité que cela se produise est plus faible si la DA est grave, persistante et généralisée, ou associée à d'autres affections. Pour assurer une utilisation prudente du dupilumab, les cliniciens experts suggèrent que le médecin traitant, en concertation avec le patient et l'aidant, augmente les intervalles entre les injections une fois la maladie maîtrisée, l'objectif étant, si possible, d'arrêter complètement le médicament. Le CCEM estime que si le patient arrête le dupilumab après avoir obtenu une réponse adéquate, et qu'il présente par la suite une maladie résiduelle et persistante nécessitant la reprise du traitement, on ne devrait pas exiger qu'il réponde alors aux critères d'amorce du traitement s'il a moins de 12 ans ou a déjà atteint l'âge de 12 ans.
- Il n'y a pas de données probantes directes ou indirectes qui comparent le dupilumab à d'autres médicaments utilisés couramment dans le traitement de la DA. Les deux ECR examinés comparent le dupilumab à un placebo. Par conséquent, on ne connaît pas l'ampleur du bénéfice clinique du dupilumab comparativement à d'autres traitements existants, par exemple les traitements à action générale.
- Les patients soulignent le besoin d'avoir des options de traitement sécuritaires et efficaces. Le CCEM fait remarquer que les deux essais examinés n'ont pas duré suffisamment longtemps pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du dupilumab.
- Le CCEM discute de l'incertitude de l'analyse économique, particulièrement du fait qu'en l'absence de données comparatives robustes portant sur une période de plus de 16 semaines chez les patients de la population visée par le remboursement, le gain d'AVAQ procuré par le dupilumab combiné au TSO prévu dans la réanalyse de l'ACMTS pourrait toujours surestimer les bénéfices par rapport au TSO seul, et une réduction supplémentaire du prix pourrait donc être nécessaire.

- Les cliniciens experts notent que la distinction entre la forme modérée et la forme grave de la DA n'est pas clairement établie et que la classification varie probablement d'un médecin à l'autre. Même si l'on manque de données sur l'utilisation du dupilumab dans le traitement de la DA modérée entre les âges de 6 et 12 ans, il existe des données probantes sur son utilisation dans ce contexte avant l'âge de 6 ans et après l'âge de 12 ans. Les cliniciens experts indiquent que le dupilumab devrait être efficace chez ces patients, comme chez ceux atteints de la forme grave, et que dans ce dernier cas, l'ampleur du bénéfice pourrait être supérieure étant donné la marge d'amélioration plus importante, comparativement à la DA modérée.

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 Comité

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

Date de la réunion : Le 23 août 2023

Absences : Aucune

Conflits d'intérêts : Aucun

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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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.

Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation. 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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition 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 est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.