

## **DUPIXENT<sup>MC</sup>**

### ***Dermatite atopique (enfants de 6 à 11 ans)***

#### **Avis transmis au ministre en novembre 2021**

**Marque de commerce :** Dupixent

**Dénomination commune :** Dupilumab

**Fabricant :** SanofiAven

**Forme :** Solution pour injection sous-cutanée (seringue préremplie)

**Teneurs :** 150 mg/ml (2 ml) et 175 mg/ml (1,14 ml)

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter une indication reconnue à Dupixent<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique (DA) grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, si la condition suivante est respectée.

##### **Condition**

- Médicament d'exception.

##### **Indication reconnue pour le paiement**

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 6 à 11 ans atteints d'une forme grave de dermatite atopique chronique :
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 21 sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique (EASI) ou d'une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;  
et
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 8 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (cDLQI);  
et
  - en présence d'une atteinte de 15 % ou plus de la surface corporelle, sauf en cas d'atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;  
et
  - lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de traitements topiques comprenant au moins deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée et un inhibiteur de la calcineurine topique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base;  
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score EASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI par rapport aux valeurs de base;  
ou
- une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement, et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI par rapport à la valeur de base.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le dupilumab sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

## Évaluation

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), cytokines impliquées dans l'inflammation de type 2 (T2). L'inflammation T2 est un des facteurs pathophysiologiques sous-jacents de la DA. Le dupilumab s'administre par voie sous-cutanée (S.C.), avec ou sans corticostéroïdes topiques, et la dose est ajustée selon le poids en pédiatrie. Il est notamment indiqué « pour le traitement des patients âgés de 6 ans ou plus atteints de dermatite atopique modérée ou grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés ». La solution pour injection S.C. de dupilumab en seringues préremplies à usage unique est actuellement inscrite à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de la DA chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Dupixent<sup>MC</sup> par l'INESSS pour le traitement de la DA chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Il est à noter que le dupilumab sous forme de stylo auto-injecteur est aussi commercialisé à la teneur de 150 mg/ml (2 ml). Cependant, son utilisation n'étant pas recommandée dans la monographie de produit chez les enfants de moins de 12 ans (Sanofi-Aventis 2021), cette présentation ne fait pas l'objet de la présente évaluation.

De plus, à la suite de la réception d'une lettre d'un dermatologue et de commentaires de cliniciens, des travaux à l'initiative de l'INESSS ont été réalisés et intégrés à la présente évaluation. Ils visent à évaluer s'il est approprié de permettre le remboursement du traitement d'atteintes localisées graves de DA

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(mains, pieds, visage ou région génitale, ou une combinaison d'entre eux) par le dupilumab, et ce, tant chez les enfants que chez les adolescents et les adultes.

### Bref historique

- Octobre 2021 Dupixent<sup>MC</sup> (dermatite atopique – 12 ans ou plus)  
Inscription du stylo auto-injecteur (150 mg/ml [2 ml])  
Décision du ministre : À venir
- Juin 2020 Dupixent<sup>MC</sup> (dermatite atopique – adolescents)  
[Inscription – Avec conditions](#)  
Décision du ministre : Inscrire – mai 2021
- Avril 2018 Dupixent<sup>MC</sup> (dermatite atopique – adultes)  
[Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées](#)  
Décision du ministre : Inscrire – octobre 2019

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

#### Contexte de la maladie

La prévalence de la DA, aussi communément appelée eczéma, serait plus importante dans la population pédiatrique que dans celle adolescente ou adulte (Nutten 2015). Selon des données récentes portant sur la prévalence canadienne, 4 à 9 % des 13 % d'enfants âgés de 6 à 11 ans touchés par la DA seraient atteints d'une forme grave (Silverberg 2021). Une augmentation régulière de la prévalence de DA est rapportée dans les pays industrialisés.

La DA est une maladie chronique inflammatoire et hétérogène caractérisée par des éruptions cutanées rouges et prurigineuses, et de la xérose. Des lésions formant des vésicules parfois suintantes, des croûtes ou des fissures peuvent être présentes. La DA suit un cours variable, évoluant par poussées durant lesquelles certains patients ont des symptômes plus ou moins fréquents en alternance avec des périodes de rémission, alors que d'autres ne connaissent pas de période de rémission (Weinstein 2020). Bien que la présentation clinique de la DA chez les enfants soit globalement similaire à celle des adultes et des adolescents, les atteintes et leurs localisations varient quelque peu (Lara-Corrales 2019). Les enfants ont généralement davantage de lésions exsudatives et de lésions situées aux plis de flexion. Certaines études de cohorte suggèrent l'amélioration ou la résolution de la DA à la fin de l'enfance (Weidinger 2016); toutefois, d'autres données suggèrent une persistance de la DA diagnostiquée durant l'enfance (Margolis 2014). De plus, d'autres affections atopiques liées à l'inflammation T2, tels l'asthme et la rhinite allergiques, peuvent se développer au fil du temps chez l'enfant atteint de DA (Hong 2019). La DA chronique, surtout si elle est grave, peut avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients et de leurs proches, en raison notamment des démangeaisons importantes et de l'altération du sommeil.

Les traitements utilisés ont pour but de réduire les symptômes de dermatite et de prurit, de même que de diminuer les poussées. La prise en charge de cette condition repose sur l'emploi de mesures non pharmacologiques (par exemple, l'évitement d'irritants et l'application d'émollients) ainsi que sur l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine. Chez les patients ne répondant pas aux traitements topiques, la photothérapie peut être utilisée. Cependant, en raison de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

défis pratiques et de données limitées sur son utilisation chez les enfants atteints de DA, elle n'est généralement pas envisagée chez les enfants prépubères, bien qu'elle ne soit pas contre-indiquée (Wollenberg 2020). Finalement, des traitements systémiques tels que des corticostéroïdes oraux et des immunosuppresseurs peuvent être envisagés en dernier recours (Totri 2017). Cependant, leur utilisation est généralement restreinte dans la population pédiatrique, puisqu'on ne dispose que de peu de données d'efficacité et que leur toxicité est cumulative. De fait, les immunosuppresseurs systémiques, tels la cyclosporine et le méthotrexate, ne sont pas approuvés pour cette indication au Canada et ils ont été associés notamment à la myélotoxicité, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, un risque de cancer et des troubles gastro-intestinaux (Wollenberg 2018). Quant aux corticostéroïdes oraux, telle la prednisone, leur utilisation surtout à long terme peut entraîner de nombreux effets indésirables, dont le syndrome de Cushing et des retards de croissance (Lansang 2019). Pour cette raison, l'utilisation de traitements systémiques peut nécessiter des suivis spécifiques.

### **Besoin de santé**

Pour les enfants atteints de DA grave qui ne répondent pas aux traitements topiques, les options thérapeutiques sont limitées. Bien que plusieurs traitements systémiques non spécifiques inscrits sur les listes soient utilisés en pratique afin de contrôler les symptômes de la DA, ils peuvent être associés à des effets indésirables non négligeables. Il existe un besoin important d'options de traitements supplémentaires efficaces et bien tolérés pour le traitement de cette condition en pédiatrie. De plus, étant donné qu'un mode d'administration par voie parentérale ne convient pas à tous les patients, des options de traitements s'administrant par voie orale sont toujours recherchées.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude LIBERTY AD PEDS (Paller 2020) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des données à long terme (Cork 2021) ont également été considérées.

#### Étude LIBERTY AD PEDS

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 16 semaines. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab en association avec un corticostéroïde topique de puissance moyenne chez des enfants âgés de 6 à 11 ans. Il a été réalisé sur 367 enfants atteints de DA grave. Pour être admis, ils devaient avoir un diagnostic de DA chronique depuis au moins un an, un score d'au moins 21 points sur l'échelle d'évaluation de la sévérité de la DA, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI), une atteinte de 15 % ou plus de leur surface corporelle, un score de 4 points ou plus à l'échelle NRS pour le prurit (*Peak Pruritus Numerical Rations Scale*) et un score de 4 points à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*Investigator's Global Assessment*, IGA). De plus, pour être inclus, les patients devaient avoir eu une réponse inadéquate à un traitement topique au cours des six derniers mois. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le poids (moins de 30 kg ou 30 kg ou plus) et la région (Amérique du Nord ou Europe). Les patients ont été répartis en trois groupes pour recevoir, par voie S.C. pendant 16 semaines, l'un des traitements suivants, en ajout à un corticostéroïde topique de puissance moyenne :

- 200 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 100 mg toutes les 2 semaines pour les patients de 15 kg à moins de 30 kg ou 400 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 200 mg toutes les 2 semaines pour ceux de 30 kg ou plus;
- 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines (peu importe le poids);

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- un placebo apparié à celui de la dose de dupilumab correspondante.

Les sujets ayant des symptômes intolérables ou un score IGA de quatre points pouvaient recevoir un traitement de secours topique (corticostéroïde de puissance élevée) ou systémique, à la discrétion de l'investigateur. Toutefois, les sujets ayant reçu un traitement de secours systémique ont été exclus de l'étude et considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients qui ont atteint une réponse à l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement) à la semaine 16. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée. De plus, la comparaison a été effectuée entre les patients de chaque groupe dupilumab et leur placebo apparié et il n'y a pas eu de comparaison entre les deux posologies de dupilumab, c'est-à-dire entre les groupes recevant le dupilumab toutes les deux ou quatre semaines. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude LIBERTY AD PEDS (Paller 2020)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	Dupilumab Q2sem <sup>a</sup> + CST (n = 122)	Dupilumab Q4sem <sup>b</sup> + CST (n = 122)	Placebo <sup>c</sup> + CST (n = 123)
Réponse IGA <sup>d,e</sup>	29,5 %	32,8 %	11,4 %
Différence c. placebo (IC95 %)	18,1 (8,28 à 27,97) p = 0,0004	21,4 (11,36 à 31,45) p < 0,0001	
Réponse EASI75 <sup>d,f</sup>	67,2 %	69,7 %	26,8 %
Différence c. placebo (IC95 %)	40,4 (28,95 à 51,82) p < 0,0001	42,8 (31,54 à 54,15) p < 0,0001	
Amélioration ≥ 4 points du score à l'échelle NRS pour le prurit <sup>d,g</sup>	58,3 %	50,8 %	12,3 %
Différence c. placebo (IC95 %)	46,0 (35,47 à 56,61) p < 0,0001	38,5 (27,86 à 49,21) p < 0,0001	
Variation du score cDLQI <sup>h,i</sup>	-10,7	-10,6	-6,4
Différence c. placebo (IC95 %)	-4,3 [ ] p < 0,0001	-4,2 [ ] p < 0,0001	

c. Contre; CST : Corticostéroïdes topiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; Q2sem : Toutes les 2 semaines; Q4sem : Toutes les 4 semaines.

- a Les résultats présentés regroupent les données des patients ayant reçu une dose en fonction de leur poids : ceux pesant 15 à moins de 30 kg ont reçu une dose initiale de 200 mg suivie d'une dose de 100 mg toutes les 2 semaines, alors que ceux pesant 30 kg ou plus ont reçu une dose initiale de 400 mg suivie d'une dose de 200 mg toutes les 2 semaines.
- b Les résultats présentés regroupent les données des patients ayant reçu une dose initiale de 600 mg suivie d'une dose de 300 mg toutes les 4 semaines, quel que soit leur poids.
- c Les résultats présentés regroupent les données de tous les patients ayant reçu un placebo. Le volume administré a été apparié à celui de la dose de dupilumab correspondante.
- d Résultats exprimés en pourcentage de patients.
- e L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation de la gravité de la maladie (échelle de 5 points, soit de 0 à 4). La réponse est définie par l'atteinte d'un score de 0 (élimination complète des lésions) ou de 1 (quasi-élimination des lésions).
- f L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI75 correspond à une amélioration de ce score d'au moins 75 %.
- g Le *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (NRS) est une échelle d'évaluation numérique réalisée par le patient, qui évalue l'intensité du prurit. Le score obtenu varie de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable). La formulation des questions a été simplifiée afin de l'adapter à l'âge des sujets.
- h Exprimé selon la variation des moindres carrés par rapport aux valeurs initiales.
- i Le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI) est un questionnaire visant à évaluer la qualité de vie. Le score obtenu varie de 0 à 30, la valeur la plus élevée correspondant à une atteinte plus grave. Chez les enfants atteints de DA grave, la variation minimale cliniquement significative est une diminution d'au moins 6 points par rapport à la valeur initiale.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents dans le contexte de la DA.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Bien que jugée courte, la durée de l'étude est adéquate pour permettre de porter des conclusions sur l'efficacité comparativement à un placebo.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation considérés comme cliniquement importants.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient, en moyenne, âgés d'environ 8 ans et atteints de la DA depuis environ 7 ans. À l'inclusion, les patients étaient atteints d'une DA grave, comme en témoignent le score EASI moyen de 38 points, le score moyen à l'échelle NRS pour le prurit d'environ 8 points et l'atteinte moyenne de la surface corporelle d'environ 58 %. Les traitements systémiques antérieurs comprenaient des corticostéroïdes chez près de 20 % des patients et des immunosuppresseurs chez près de 17 % des patients.
- Bien que le traitement ait été administré en concomitance avec des corticostéroïdes topiques de puissance moyenne, les experts mentionnent qu'en pratique, les patients traités par le dupilumab n'appliquent pas toujours les traitements topiques. Les cliniciens sont d'avis que les résultats observés dans l'étude LIBERTY AD PEDS peuvent être extrapolés aux enfants utilisant le dupilumab en monothérapie. La population étudiée est somme toute représentative de celle atteinte de DA grave qui serait traitée au Québec.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, l'utilisation du placebo est considérée comme appropriée dans le contexte où les agents systémiques disponibles sont des options non privilégiées selon les experts, notamment en raison de leur toxicité. Par ailleurs, les immunosuppresseurs oraux ne sont pas approuvés par Santé Canada pour le traitement de la DA grave chez les enfants âgés de moins de 12 ans.
- Les posologies étudiées de dupilumab chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ne correspondent pas toutes à celles recommandées dans la monographie de produit (voir l'information à la section « *Posologies recommandées et analyse de sous-groupes* » ci-dessous). Cela pourrait limiter la portée de certains résultats, d'efficacité principalement. Les experts sont toutefois d'avis que l'extrapolation des résultats issus de cette étude clinique aux patients qui recevraient les posologies recommandées dans la monographie semble plausible.

Les résultats démontrent qu'à 16 semaines, le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-disparition des lésions. Ces résultats sont considérés comme cliniquement significatifs. Les mêmes constats sont retenus concernant les paramètres d'évaluation portant sur l'atteinte de la réponse EASI75 et le soulagement du prurit, mesuré par une amélioration d'au moins 4 points à l'échelle NRS pour le prurit. Quant à l'amélioration de la qualité de vie, mesurée notamment par le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI), le score de ce dernier n'atteint pas le seuil de pertinence clinique (six points par rapport à la valeur initiale) entre les groupes dupilumab et placebo. Les experts mentionnent que, comme ce dernier peut sous-estimer l'effet global du traitement sur la population visée, l'évaluation de la qualité de vie ne devrait pas s'appuyer seulement sur le résultat de cette échelle, mais également sur les résultats d'autres paramètres qui évaluent des aspects de la maladie pouvant avoir une influence sur la qualité de vie, tel le prurit. Ainsi, l'ensemble des paramètres évalués devrait être analysé conjointement et non de façon individuelle puisque leur significativité clinique est empreinte de subjectivité. Par ailleurs, une plus faible proportion de patients ayant reçu du dupilumab a nécessité au moins un traitement de secours comparativement à ceux ayant reçu du

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

placebo, ce qui corrobore l'efficacité du dupilumab. En raison de l'ensemble des données, les experts sont d'avis que le dupilumab est cliniquement plus efficace que le placebo.

#### *Posologies recommandées et analyse de sous-groupes*

Des différences d'efficacité ont été observées entre les schémas posologiques de l'étude et seules certaines des posologies évaluées lors de l'essai clinique sont recommandées dans la monographie de produit du dupilumab. Ainsi, seules les posologies suivantes sont recommandées :

- 15 kg à moins de 30 kg : 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines;
- 30 kg à moins de 60 kg : 400 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 200 mg toutes les 2 semaines;
- 60 kg ou plus : 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines.

Ces posologies sont recommandées sur la base de différentes données, telles des données pharmacocinétiques non publiées et des analyses de sous-groupes issues de l'essai LIBERTY AD PEDS. En effet, une analyse de sous-groupes suggère que, numériquement, plus d'enfants ayant reçu la posologie recommandée (600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines et de 400 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 200 mg toutes les 2 semaines chez les enfants pesant 15 kg à moins de 30 kg et 30 kg ou plus, respectivement) ont notamment atteint la réponse IGA et EASI75 comparativement à ceux ayant reçu la posologie non recommandée (200 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 100 mg toutes les 2 semaines et de 600 mg de dupilumab à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines chez les enfants pesant 15 kg à moins de 30 kg et 30 kg ou plus, respectivement). Toutefois, mentionnons que, bien qu'elle ait été préspecifiée, cette analyse est exploratoire.

En ce qui concerne le schéma posologique administré aux enfants pesant 60 kg ou plus dans l'essai clinique, il est différent de celui proposé dans la monographie. Toutefois, ce schéma posologique a été validé chez des adolescents pesant 60 kg ou plus (Simpson 2020) et il s'est avéré efficace et sécuritaire.

#### *Innocuité*

La proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable est similaire dans les différents groupes recevant le dupilumab et ceux recevant le placebo. La majorité est d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés par l'ensemble des patients recevant le dupilumab comparativement à ceux recevant le placebo sont les nasopharyngites (9,5 % en moyenne contre 6,7 %), les réactions au site d'injection (10,3 % en moyenne contre 5,8 %) et les conjonctivites (10,8 % en moyenne contre 4,2 %). Selon les experts, les conjonctivites sont un effet indésirable attendu, mais peu fréquent et transitoire. Il est à noter qu'un seul patient a abandonné l'étude en raison d'une conjonctivite d'intensité modérée et qu'aucun décès n'est survenu. De plus, peu d'effets indésirables graves ont été rapportés (deux patients ayant reçu du dupilumab et deux patients ayant reçu du placebo). Par ailleurs, les taux d'infection grave observés chez les patients ayant reçu du dupilumab et chez ceux ayant reçu du placebo étaient similaires. Il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence globale des infections ni des infections graves chez les patients ayant reçu du dupilumab comparativement à ceux ayant reçu du placebo.

L'affiche de Cork (2021) présente l'analyse préliminaire d'une phase de prolongation à 52 semaines réalisée sur 33 des enfants de 6 à 11 ans ayant participé à l'étude LIBERTY AD PEDS (Paller). Cette phase de prolongation a notamment pour but d'évaluer l'innocuité à long terme du dupilumab. Bien que les données de peu de patients soient incluses et que certains aient reçu le dupilumab à des posologies

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

différentes de celles approuvées par Santé Canada, aucun signal n'est décelé en lien avec l'innocuité à long terme.

Somme toute, le profil d'innocuité du dupilumab chez les enfants âgés de 6 à 11 ans semble acceptable et similaire à ce qui est rapporté dans les études sur les adultes et les adolescents.

### **Perspective du patient**

Au cours l'évaluation du dupilumab, l'INESSS a reçu une lettre d'Eczéma Québec et de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) ainsi qu'une lettre de la Société canadienne de l'eczéma.

Les informations soumises rapportent notamment les témoignages et résultats de sondages de parents d'enfants atteints de DA qui ont participé à un essai clinique portant sur le dupilumab et d'adultes atteints de DA grave depuis l'enfance et actuellement traités par le dupilumab. Il est rapporté que la DA entraîne de nombreuses conséquences, entre autres, sur la qualité de vie des enfants et de leurs proches, la vie scolaire, les relations interpersonnelles, l'estime de soi et la capacité à faire de l'activité physique, ainsi que sur les loisirs et le sommeil. La maladie peut entraîner de l'anxiété et des symptômes dépressifs. De plus, les enfants atteints de DA présentent plus fréquemment des comorbidités atopiques, tel l'asthme.

Une insatisfaction quant aux traitements actuellement disponibles a été mentionnée en raison de leur efficacité limitée. Des rechutes ont été signalées après l'arrêt des traitements topiques et, bien que la photothérapie puisse également être envisagée, il est rapporté que son accessibilité au Canada est limitée. Pour ce qui est des traitements systémiques, ils causent de nombreux effets indésirables et leur efficacité est partielle. Les traitements systémiques ne représentent donc pas une option de traitement adéquate, selon eux.

Le dupilumab s'est avéré efficace en entraînant la disparition complète ou quasi complète des lésions chez la majorité des patients en ayant fait l'essai. Tous les parents ou aidants d'enfants ont rapporté un effet positif sur la vie de leurs enfants. Par ailleurs, le traitement a été bien toléré et peu d'effets indésirables ont été rapportés.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu une lettre d'un clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens mentionnent que la DA, surtout si elle est grave, est invalidante pour les enfants. Le cycle « démangeaisons-grattage » peut causer des surinfections cutanées et perturber le sommeil. De plus, la maladie peut être une source d'anxiété et entraîner de l'intimidation de la part d'autres enfants, ce qui peut avoir des répercussions sur les performances scolaires et les relations sociales. Cette condition affecte ainsi la qualité de vie des enfants atteints et de leurs proches.

Les médicaments topiques standards ne sont généralement pas efficaces chez les patients ayant une atteinte plus sévère. Quant à la photothérapie, elle est peu accessible à cette clientèle, notamment en raison de la fréquentation scolaire et des limites possibles liées au jeune âge des patients (contraintes

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p>
---

liées à l'immobilité requise de l'enfant pendant le traitement, difficulté à suivre les instructions adéquatement ou claustrophobie). En dernier recours, des immunosuppresseurs systémiques et des corticostéroïdes oraux peuvent être utilisés avec parcimonie ou par intermittence chez ces enfants. Ces traitements peuvent toutefois causer, dans certains cas, des effets indésirables sérieux, notamment s'ils sont pris sur une longue durée. Par ailleurs, les parents sont souvent réticents à exposer leur enfant à ces traitements. Ce faisant, ils ont donc peu d'options thérapeutiques après l'échec des traitements standards. Étant donné que la DA pédiatrique peut se poursuivre avec l'âge, son traitement, surtout si elle est grave, devrait être commencé le plus tôt possible. Les cliniciens sont d'avis qu'un traitement précoce pourrait réduire le risque de développer des comorbidités chez certains patients.

L'étude LIBERTY AD PEDS (Paller) a été réalisée sur des enfants atteints d'une DA grave. Certaines données obtenues chez les adultes et les adolescents, ayant tous une atteinte modérée à grave, ont permis à Santé Canada d'extrapoler le bénéfice du dupilumab aux enfants atteints d'une DA modérée ne répondant plus aux traitements topiques. Les cliniciens consultés sont en accord avec cette extrapolation puisque, selon eux, le processus pathophysiologique est similaire entre les populations pédiatriques, adolescentes et adultes, que l'atteinte soit modérée ou grave. Par ailleurs, les deux états entraînent des conséquences sur la santé des enfants affectés, et ce, malgré une bonne observance thérapeutique concernant les traitements topiques médicamenteux. Selon certains cliniciens, le dupilumab comblerait un besoin autant chez les enfants ayant une atteinte modérée que chez ceux dont l'atteinte est grave. En effet, la DA modérée est aussi dérangeante que la DA grave et les deux états ne sont pas adéquatement soulagés par les traitements topiques médicamenteux actuellement disponibles. D'autres cliniciens sont plutôt d'avis que le dupilumab ne devrait être réservé qu'aux enfants ayant une atteinte grave, car les symptômes y étant associés ne sont pas contrôlables par les traitements topiques, contrairement aux enfants ayant une atteinte modérée. De plus, bien qu'elle puisse connaître des périodes d'accalmie dans l'ensemble d'une année, la DA grave cause plus souvent de nuisances que la DA modérée.

En terminant, il est à noter que seule la seringue préremplie est recommandée dans la population ciblée par la présente évaluation. Cependant, les cliniciens sont d'avis que l'auto-injecteur devrait également être recommandé chez les moins de 12 ans pour pallier l'appréhension des aiguilles et faciliter l'administration chez certains enfants.

Somme toute, les cliniciens ayant une expérience clinique de ce médicament rapportent qu'il permet une amélioration des signes et symptômes de la maladie et qu'il est bien toléré dans la population pédiatrique. Cette option devrait être privilégiée chez les enfants avant de recourir aux traitements systémiques. Le dupilumab représenterait ainsi le traitement standard de deuxième intention, après l'utilisation de traitements topiques.

#### Traitement d'atteintes localisées

L'INESSS a été interpellé par des cliniciens qui considèrent qu'à l'instar des indications de paiement d'autres agents biologiques pour le traitement du psoriasis en plaques, autre condition dermatologique, cette option devrait être permise chez les patients ayant une atteinte de DA grave localisée.

Les experts consultés rapportent qu'un besoin de santé est actuellement non comblé chez des patients ayant des atteintes graves uniquement localisées aux mains, aux pieds, au visage ou dans la région

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).
--

génitale (ou une combinaison d'entre eux). Ce besoin est présent autant chez l'adulte (Hong 2018, Kirchhof 2018) que chez l'enfant (NCCWCH 2007) et la qualité de vie des patients est affectée de façon significative en dépit d'une localisation spécifique isolée. La relation entre l'étendue de la maladie et de la gravité de celle-ci n'est pas nécessairement linéaire, ce qui illustre le fait que l'atteinte de petites surfaces par la DA sur des sites importants sur le plan fonctionnel (pieds et mains) et esthétique (visage) peut être classée comme grave. En effet, les patients peuvent être affectés psychologiquement par l'aspect esthétique et le prurit associé, souvent grave, ainsi que par la douleur causée par les crevasses des mains et des pieds, qui les handicapent sur le plan fonctionnel. Cependant, bien que les atteintes soient graves, ces patients ne satisfont pas à l'indication de paiement actuelle pour une autorisation de remboursement du dupilumab, puisque ces régions ne représentent qu'un faible pourcentage de la surface corporelle. En effet, une des exigences pour commencer un traitement au dupilumab chez les personnes de 12 ans ou plus est la présence d'une atteinte de DA chronique de 10 % ou plus de la surface corporelle. Par ailleurs, il convient de mentionner que le fardeau de la DA grave localisée spécifiquement aux mains, aux pieds ou au visage n'est pas entièrement capté par les outils d'évaluation couramment utilisés, selon les experts. Quant à la région génitale, les experts ont mentionné que cette région n'est généralement pas affectée par la DA, contrairement au psoriasis en plaques; toutefois, des cas graves ont été rapportés (Paolino 2021, Yang).

Une recherche non systématique de la documentation scientifique indique que des rapports de cas publiés principalement chez l'adulte avec une atteinte localisée aux mains, à la région génitale ou aux pieds (Huyn 2019, Lee 2019, Oosterhaven 2018, Zirwas 2018, Yang 2018, Nanda 2019, Waldman 2020, Weins 2019) suggèrent que le dupilumab est efficace. Par ailleurs, des études cliniques sont en cours chez l'adolescent et l'adulte (NCT04512339, NCT04417894 et NCT03861455) pour la DA située au niveau des mains ou des pieds.

### **Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique**

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- La DA est une maladie inflammatoire cutanée chronique hétérogène, caractérisée par des éruptions cutanées prurigineuses qui peuvent causer notamment de l'insomnie, affecter le développement scolaire et les relations interpersonnelles.
- La « triade atopique » débute généralement par la DA et progresse vers l'asthme et la rhinite allergique. Étant donné que la DA pédiatrique peut se poursuivre avec l'âge, commencer un traitement le plus tôt possible pourrait permettre de diminuer le développement de comorbidités chez certains patients.
- Les options thérapeutiques pour le traitement de la DA chez les enfants dont la maladie est réfractaire aux traitements topiques actuellement disponibles sont limitées. Les traitements systémiques oraux, tels les immunosuppresseurs oraux, ne sont généralement utilisés qu'avec prudence en raison de leur toxicité. Par conséquent, des médicaments efficaces au profil d'innocuité favorable pour une utilisation à long terme sont nécessaires afin de combler ce besoin de santé.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de bonne qualité méthodologique (Paller), réalisée sur des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de DA grave, dans laquelle le dupilumab est administré en concomitance avec un corticostéroïde topique. Malgré

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'absence de données cliniques concernant les enfants ayant reçu du dupilumab en monothérapie, les cliniciens sont d'avis que les résultats observés dans l'étude LIBERTY AD PEDS peuvent être extrapolés à ces derniers et que l'absence d'étude en monothérapie n'est pas une limite.

- Les résultats d'efficacité montrent qu'à 16 semaines, plus de patients ayant reçu du dupilumab (29,5 % et 32,8 % pour le dupilumab administré toutes les 2 ou 4 semaines, respectivement) ont atteint la réponse IGA comparativement à ceux ayant reçu du placebo (11,4 %). Le dupilumab est également plus efficace pour diminuer la gravité des lésions et la surface corporelle atteinte telles que mesurées par la réponse EASI75.
- Certains cliniciens consultés sont d'avis que seuls les patients atteints d'une forme grave représenteraient ceux à traiter par le dupilumab en pratique clinique, tandis que d'autres ont mentionné que ceux dont l'atteinte est modérée seraient aussi de bons candidats. Selon ces cliniciens, la DA modérée est aussi dérangementue que la DA grave et les deux états ont des conséquences importantes sur la santé des enfants affectés. Malgré l'absence de données cliniques concernant les enfants dont l'atteinte est modérée, les cliniciens sont d'avis que les résultats observés dans l'étude LIBERTY AD PEDS peuvent être extrapolés à ces derniers.
- Les résultats d'une analyse de sous-groupes présélectionnée exploratoire selon la catégorie de poids (moins de 30 kg ou 30 kg ou plus) suggèrent que le dupilumab utilisé aux posologies recommandées par Santé Canada procure une efficacité optimale comparativement aux posologies non recommandées.
- Le traitement est bien toléré et l'innocuité est similaire à celle rapportée dans la population adulte et adolescente.
- Bien que la variation du score cDLQI n'atteigne pas le seuil de pertinence clinique, les cliniciens consultés sont d'avis qu'il est difficile pour les enfants de bien juger de l'effet de la maladie sur leur qualité de vie puisqu'ils s'habituent à vivre avec celle-ci, ce qui peut conduire à sous-estimer l'effet du traitement sur ce paramètre. De plus, les experts ont aussi mentionné que l'évaluation de la qualité de vie ne devait pas considérer seulement le résultat concernant le score cDLQI, mais également les autres paramètres qui évaluent des aspects de la maladie influençant la qualité de vie, tel le prurit.
- Les parents d'enfants qui ont été traités par le dupilumab pour leur DA témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité et l'innocuité du médicament, ainsi qu'à l'amélioration de leur qualité de vie.
- Selon les cliniciens consultés, le dupilumab représenterait le traitement à privilégier en deuxième intention, après l'utilisation de traitements topiques.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du dupilumab est reconnue pour le traitement de la dermatite atopique grave chez les patients âgés de 6 à 11 ans.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les données évaluées permettent de reconnaître des bénéfices cliniques du dupilumab, en concomitance avec un corticostéroïde topique, pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

lésions cutanées et diminuer le prurit. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative.

- Bien que l'étude pivot n'ait pas été réalisée uniquement avec des posologies recommandées par Santé Canada, ces dernières ont démontré une efficacité optimale comparativement aux posologies non recommandées.
- Les membres sont d'avis que le dupilumab tend à améliorer la qualité de vie des patients
- Le dupilumab est bien toléré et son profil d'innocuité chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est similaire à ce qui a été rapporté chez les adultes et les adolescents.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans la population ayant une atteinte grave. Il s'agit du premier agent biologique approuvé pour le traitement de la dermatite atopique chez les enfants.
- Faute de données cliniques incluant des enfants atteints de dermatite atopique modérée, et en considérant un plus grand besoin de santé non comblé chez ceux atteints d'une forme grave, l'INESSS est d'avis de reconnaître la valeur thérapeutique uniquement pour le traitement des enfants âgés de 6 à 11 ans avec une atteinte grave.
- Comme l'appuient les cliniciens consultés et par souci d'équité envers l'indication reconnue pour le paiement de certains traitements biologiques en psoriasis en plaques, l'INESSS est d'avis qu'il existe un besoin de santé non comblé chez les enfants atteints de DA grave localisée à certaines régions corporelles telles que le visage, la paume des mains, la plante des pieds ou la région génitale, ou une combinaison d'entre elles. Par conséquent, l'Institut recommande de permettre cet emploi pour le dupilumab.

#### JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti du dupilumab pour le traitement de la DA grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans et le coût de traitement qui en découle se trouvent dans le tableau suivant.

#### Coûts d'acquisition du dupilumab

Médicament	Posologie recommandée <sup>a</sup>	Prix unitaire <sup>b</sup>	Coût d'acquisition annuel du traitement <sup>c</sup>	
			1 <sup>re</sup> année	Années subséquentes
Dupilumab, Sol. Inj. S.C. Dupixent <sup>MC</sup>	<u>Poids de 15 kg à moins de 30 kg</u> 600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 4 semaines	938,35 \$/200 mg 938,35 \$/300 mg	13 137 \$	12 199 \$
	<u>Poids de 30 kg à moins de 60 kg</u> 400 mg à la semaine 0, puis 200 mg toutes les 2 semaines		25 336 \$	24 397 \$
	<u>Poids de 60 kg ou plus</u> 600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines		25 336 \$	24 397 \$

Sol. Inj. S.C. : Solution injectable sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée par la monographie de produit pour les enfants.

b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant; ils correspondent également à ceux de la *Liste des médicaments*.

c Ce calcul présume une utilisation parfaite du médicament. Il exclut toutefois le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

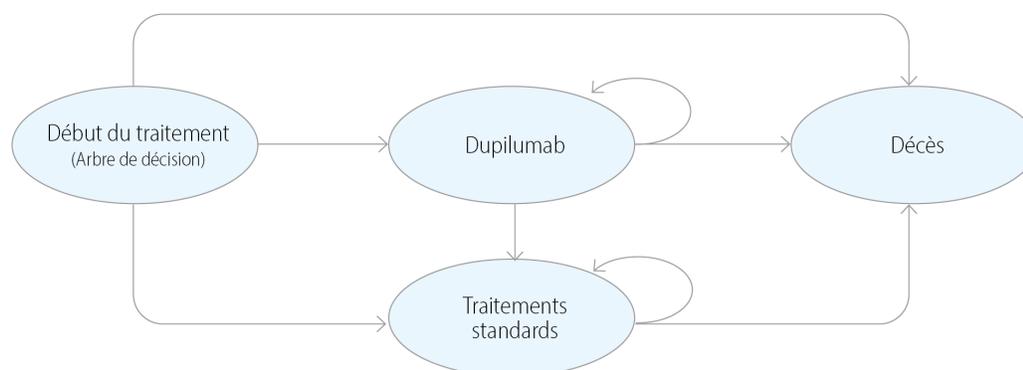
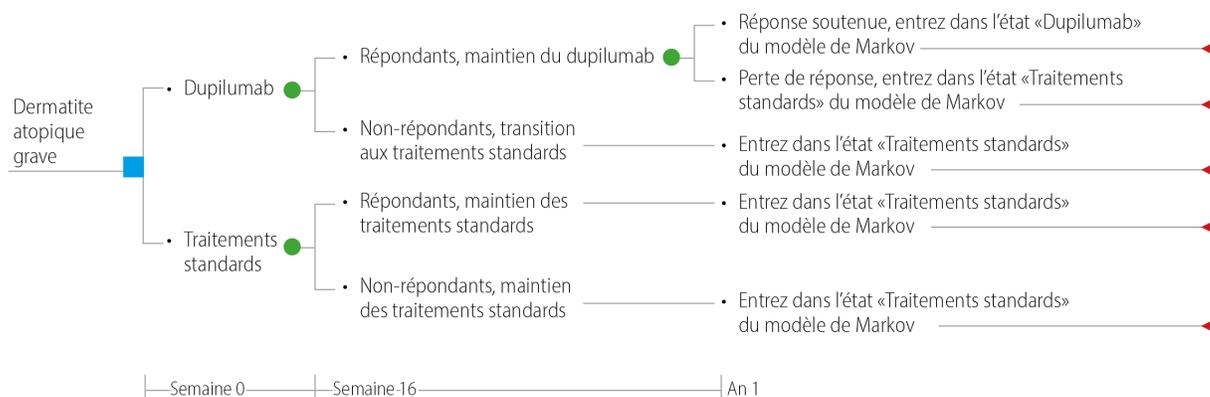
Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du dupilumab en ajout aux traitements standards, comparativement à ces derniers seuls, chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de DA modérée à grave. Les traitements standards correspondent aux corticostéroïdes topiques ou aux inhibiteurs topiques de la calcineurine. Cette analyse :

- repose sur l'arbre de décision et le modèle de Markov illustrés ci-dessous;

### Représentation adaptée de la structure de l'arbre de décision (an 1) et du modèle de Markov (années subséquentes)



- porte sur un horizon temporel à vie;
- intègre des données d'efficacité et d'innocuité à court terme provenant principalement de l'étude LIBERTY AD PEDS réalisée sur une population ayant une atteinte grave seulement. Pour le maintien de la réponse à 52 semaines, les données d'efficacité sont dérivées de l'étude CHRONOS, réalisée sur des adultes atteints de DA d'intensité modérée à grave (Blauvelt 2017). Une perte d'efficacité progressive jusqu'à cinq ans est supposée, période au-delà de laquelle l'effet du traitement se maintient;
- retient des valeurs d'utilité dérivées des résultats obtenus au questionnaire *EuroQol Group 5-Dimension* (EQ-5D à 3 niveaux) administré dans les études SOLO réalisées sur les adultes atteints de DA d'intensité modérée à grave (Simpson 2016), ajustées pour certaines covariables;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- est réalisée selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des traitements, des ressources de santé associées à la prise en charge de la maladie et des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux en perte de productivité du patient, lorsqu'il atteint l'âge adulte, et des proches aidants.

Selon l'approche déterministe du fabricant, le RCUI du dupilumab en ajout aux traitements standards est estimé à ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) comparativement aux traitements standards seuls. À partir des analyses de sensibilité effectuées, celui-ci pourrait varier de ■ à ■ \$/QALY gagné. Selon une approche probabiliste, son RCUI est estimé en moyenne à ■ \$/QALY gagné et la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de ■ % et ■ %, respectivement.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela repose notamment sur le fait que les données d'efficacité et d'innocuité proviennent d'études de bonne qualité dont les paramètres d'évaluation sont considérés comme cliniquement pertinents. Par ailleurs, les états de santé retenus aux fins de la modélisation permettent une simulation appropriée de l'évolution de la maladie et le comparateur est jugé représentatif de celui de la pratique. Toutefois, notamment du fait de l'absence de données cliniques appuyant l'efficacité du dupilumab pour le traitement de la DA modérée chez l'enfant, la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue pour cette population. C'est pourquoi l'INESSS n'a considéré dans son analyse que les enfants ayant une atteinte grave de DA. De plus, il a relevé des éléments susceptibles d'affecter l'estimation du RCUI et il a effectué ses analyses avec les modifications suivantes :

- Valeurs d'utilité : Étant donné que ces valeurs n'étaient pas directement tirées de l'étude LIBERTY AD PEDS, le fabricant les a estimées à partir d'une équation de régression en se basant sur les données d'un sous-groupe de patients âgés de 18 à 25 ans des études SOLO. Selon l'INESSS, les valeurs d'utilité obtenues pour le dupilumab sont jugées très élevées en comparaison de ce qui est décrit dans la documentation scientifique. Ainsi, il retient plutôt une valeur de 0,89 pour un répondant au dupilumab, soit celle obtenue dans la population générale canadienne pour une tranche d'âge allant de 10 à 11 ans (Wu 2014). De plus, cette valeur est comparable à celle qui avait été retenue dans l'évaluation précédente de l'INESSS chez les adolescents ([INESSS 2020](#)). Pour les non-répondants, il retient une valeur de 0,64, soit une valeur citée dans d'autres évaluations économiques. Toutefois, puisqu'une incertitude demeure en lien avec les valeurs d'utilité, notamment due au manque de données pour la tranche d'âge incluse dans l'étude pivot, des valeurs alternatives issues de différentes sources ont été explorées en analyse de sensibilité. D'une part, celles de l'étude CHRONOS chez les adultes ont été retenues. Cette étude repose sur un devis similaire à celui de l'étude pivot et l'utilisation de valeurs provenant de questionnaires administrés auprès d'adultes permet de limiter l'incertitude en lien avec la collecte de données autodéclarées chez les patients pédiatriques (Hill 2020). D'autre part, les valeurs provenant de questionnaires administrés auprès de parents d'enfants atteints de DA ont aussi été explorées (Stevens 2005). Il est à noter que chaque approche comporte ses propres limites et qu'aucun consensus sur la meilleure à retenir n'est défini dans la documentation scientifique pour les valeurs d'utilité chez la population pédiatrique (Hill).
- Coûts du suivi médical : Pour estimer ces coûts, le fabricant se base sur la fréquence d'utilisation de certaines ressources nécessaires au suivi d'un patient atteint de DA modérée à grave, qui proviennent de l'avis d'experts qu'il a consultés. Celles proposées sont les mêmes que lors de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'évaluation du dupilumab pour la population adolescente. Toutefois, l'INESSS n'avait pas retenu certaines de celles-ci, car elles n'étaient pas jugées représentatives de la pratique québécoise ([INESSS 2020](#)). Interrogés à ce sujet, les experts jugeaient similaire l'utilisation des ressources entre la population pédiatrique et adolescente, de même qu'entre les degrés de sévérité. Ainsi, comme retenu lors de l'évaluation du dupilumab chez l'adolescent, l'INESSS a diminué le nombre annuel de visites médicales, puis n'a pas considéré la possibilité que les patients soient hospitalisés pour la prise en charge de leur DA non contrôlée.

- Horizon temporel : Bien que l'effet du dupilumab semble se maintenir sur plusieurs années selon les études de prolongation réalisées chez les adultes et les adolescents, aucune donnée ne permet d'appuyer l'hypothèse d'un maintien à vie de son effet. Par ailleurs, quoique l'ampleur soit difficilement estimable, une certaine proportion des cas de DA chez l'enfant se résolvent à l'âge adulte (Weidinger). Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données cliniques à vie amoindrit la fiabilité des résultats obtenus. Un horizon temporel plus court a donc été retenu, soit cinq ans. Cette durée permet de capter en moyenne l'ensemble de la période durant laquelle le patient sera considéré comme un patient pédiatrique. De plus, elle permet d'atténuer l'impact sur les résultats du fait que la modélisation ne prend pas en compte le fait que certains patients recevant les traitements standards durant l'enfance pourront commencer le dupilumab à partir de 12 ans et le poursuivre à l'âge adulte, conformément à son indication reconnue pour le paiement actuelle. Un horizon temporel de 10 ans a aussi été exploré. Malgré les problématiques de représentation de la trajectoire de soins que possède cet horizon, il permet d'évaluer l'efficience à plus long terme du dupilumab commencé chez les patients dont la DA a débuté pendant l'enfance.

Des limites importantes ont aussi été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Efficacité à moyen terme du dupilumab chez les enfants : L'efficacité à 52 semaines est estimée à partir des données de l'étude CHRONOS, réalisée sur une population adulte ayant une atteinte modérée à grave. Cela est jugé somme toute adéquat, puisque les résultats des paramètres d'évaluation principaux sont similaires entre les études, principalement pour la réponse EASI75. Toutefois, une perte d'efficacité progressive est ensuite considérée, jusqu'à cinq ans. Cette approche est empreinte d'un certain niveau d'incertitude, puisqu'il n'existe pas de données portant sur cette durée permettant de corroborer cette hypothèse.
- Définition d'un répondant : Dans l'analyse pharmacoéconomique du fabricant, ainsi que dans celle de l'INESSS, la réponse au traitement est définie exclusivement par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base. Toutefois, au vu des critères de renouvellement considérés dans l'indication reconnue pour le paiement du dupilumab, un patient peut également répondre au traitement s'il a une amélioration d'au moins 50 % du score EASI ou une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale, toutes deux combinées à une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI par rapport aux valeurs de base. Bien qu'il soit difficile d'estimer cette proportion, il est possible de croire que le modèle pharmacoéconomique sous-estime la proportion de répondants, tant au dupilumab en ajout aux traitements standards qu'aux traitements standards seuls.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le dupilumab, en ajout aux traitements standards, aux traitements standards seuls pour le traitement de la dermatite atopique grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans**

	$\Delta$ AVG	$\Delta$ QALY	$\Delta$ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
<b>FABRICANT</b>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>a</sup>				
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)				
<b>INESSS</b>				
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES <sup>b</sup>				
1. Valeurs d'utilité pour les répondants				
1a. Population générale (10-11 ans)	0,00	2,26	100 639	48 186
1b. Étude CHRONOS (adulte)	0,00	2,57	100 639	39 197
1c. Provenant de parents d'enfants	0,00	1,93	100 639	52 245
2. Coûts du suivi médical	0,00	2,62	139 353	53 188
3. Horizon temporel				
3a. 5 ans	0,00	1,13	36 394	32 093
3b. 10 ans	0,00	1,80	60 908	33 844
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE PROBABILISTE) <sup>a</sup>				
1a+2+3a	0,00	0,94	52 791	56 067 <sup>c,d</sup>
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR				
1b+2+3a	0,00	0,99	52 728	52 810
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR				
1c+2+3b	0,00	1,22	85 024	69 421

$\Delta$ AVG : Différence d'années de vie gagnées;  $\Delta$ Coût : Différence de coût;  $\Delta$ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Elle repose sur 5 000 tirages aléatoires de valeurs tirées de lois de probabilité pour tous les paramètres de l'analyse.
- b D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base (approche déterministe) du fabricant, notamment quant aux coûts des médicaments pour les poussées de dermatite atopique et aux coûts indirects lorsque les patients atteignent l'âge adulte.
- c L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.
- d Le résultat de base, selon une approche déterministe, est de 56 777 \$/QALY gagné.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 56 067 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, lesquelles portent sur les valeurs

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'utilité et l'horizon temporel, il varie de 52 810 à 69 421 \$/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné est de 42 % ou 66 %, respectivement.

#### **CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES**

Le fardeau imposé par la DA sur la vie de l'enfant et de ses aidants est lourd et multifactoriel. L'impact négatif sur la qualité de vie touche plusieurs domaines, dont le sommeil, les relations, le rendement scolaire et les finances (Yang 2019). De plus, l'adhésion au plan de traitement représente un défi, surtout dans une population pédiatrique où le parent/proche aidant doit assister l'enfant dans sa routine quotidienne de soins de la peau, qui peut prendre jusqu'à trois heures (Tollefson 2014). Un sondage de la Société canadienne de l'eczéma (SCE 2017), réalisé auprès d'enfants atteints de DA modérée ou grave et leurs aidants, a rapporté que la majorité (80 %) de ces derniers considèrent que la routine de soins quotidienne est « un peu difficile » ou « très difficile » en raison des exigences de temps et ont de la difficulté à la suivre. Par ailleurs, l'application des traitements topiques peut aussi être inconfortable, douloureuse et rendre l'habillage compliqué. Une option de traitement facilitant le quotidien des enfants ainsi que celui de leurs parents ou aidants favoriserait la diminution de ce fardeau.

La DA a un impact sur l'enfant au-delà du prurit et peut causer notamment un retard du développement social, des problèmes émotionnels et psychologiques (SCE). Chez les préadolescents, l'image corporelle revêt une importance particulière et une apparence altérée (particulièrement au niveau du visage) en raison de la DA peut causer de la détresse dans cette période critique du développement. Pour cette raison, les problèmes en lien avec la maladie ayant émergé dans l'enfance persisteront chez certains en entraînant par le fait même des répercussions à l'âge adulte (Yang). Pour ces raisons, un traitement précoce et efficace de la DA pourrait permettre de réduire l'impact à long terme de la maladie, en ce qui concerne tant la symptomatologie que les conséquences psychologiques possibles.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'ajout d'une indication reconnue sur les listes au dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs			
	Fabricant		INESSS	
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>				
Taux de prévalence de la DA chez les enfants (6 à 11 ans)	13 %		13 %	
Proportion de patients traités pour la DA	s. o.		91 %	
Proportion de patients atteints d'une DA modérée	■ %		s. o.	
Proportion de patients atteints d'une DA grave	■ %		11 %	
Pourcentage de patients non contrôlés par les traitements standards	■ %		80 %	
Pourcentage de patients admissibles à un traitement biologique	■ %		90 %	
Proportion de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments	■ %		28 %	
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■		1 564, 1 596 et 1 627	
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>				
Parts de marché du dupilumab (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %		19, 38 et 50 %	
Principale provenance de ces parts de marché	En ajout aux traitements standards		En ajout aux traitements standards	
<b>COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT</b>				
Réponse EASI75 à 4 mois avec le dupilumab				
15 kg à moins de 30 kg	s. o.		75,4 % <sup>a</sup>	
30 kg ou plus	s. o.		74,6 % <sup>a</sup>	
Coût annuel par personne ayant une réponse EASI75 au dupilumab <sup>b,c</sup>	Année 1	Années 2 et 3	Année 1	Années 2 et 3
15 kg à moins de 30 kg	■ \$	■ \$	13 137 \$	12 199 \$
30 kg ou plus	■ \$	■ \$	25 336 \$	24 397 \$

DA : Dermatite atopique; EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % du score à l'*Eczema Area and Severity Index*; s. o. : Sans objet.

- a Données en provenance d'une analyse de sous-groupe exploratoire (Paller 2020) dans laquelle les patients ayant un poids corporel inférieur à 60 kg ont reçu les doses d'entretien recommandées dans la monographie de produit (15 kg à moins de 30 kg : 300 mg toutes les 4 semaines et 30 kg à moins de 60 kg : 200 mg toutes les 2 semaines). Bien que ceux qui avaient un poids corporel de 60 kg ou plus aient reçu une dose d'entretien (200 mg toutes les 2 semaines) inférieure à celle prévue par la monographie (300 mg toutes les 2 semaines), la donnée du sous-groupe exploratoire est utilisée aux fins de l'analyse à défaut d'une donnée pour cette population seulement.
- b En se fondant sur l'étude LIBERTY AD PEDS, il est considéré que 50 % des patients pèsent 15 kg à moins de 30 kg et que les autres pèsent 30 kg ou plus.
- c Ces coûts n'incluent pas ceux des services professionnels du pharmacien ni la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de ■ enfants engendrerait pour la RAMQ une incidence budgétaire sur trois ans de ■ \$.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de dériver adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population qu'il a ciblée, à savoir les patients ayant une atteinte modérée à grave. Cela repose notamment sur les hypothèses bien étayées formulées quant au nombre de patients admissibles au traitement, le choix pertinent du comparateur ainsi que l'estimation du coût de traitement par répondant, jugée adéquate. Néanmoins, notamment du fait de l'absence de données cliniques soutenant l'efficacité du dupilumab pour le traitement de la DA modérée, la valeur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

thérapeutique n'a pu être reconnue. Par conséquent, l'INESSS ne retient dans son analyse que les patients ayant une atteinte grave de la maladie. Afin de représenter cette population, plusieurs hypothèses ont été modifiées, soit la proportion de patients traités, le pourcentage de patients non contrôlés par leurs traitements actuels et le pourcentage de patients admissibles à un traitement biologique. Par ailleurs, il a apporté quelques modifications additionnelles et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Proportion de patients traités pour la DA : Dans les hypothèses pour définir la population admissible, le fabricant n'inclut pas la proportion de patients qui seront traités pour leur DA. Par conséquent, il assume que l'ensemble des patients recevront un traitement pour leur maladie. Toutefois, dans les évaluations passées, l'hypothèse retenue voulait qu'une petite partie de la population ne serait pas traitée ([INESSS 2018](#), [INESSS 2020](#)), principalement en raison d'une décision venant du patient ou de son parent. Ainsi, l'INESSS retient également cette hypothèse pour la population pédiatrique. La valeur retenue est celle qui avait été utilisée chez la population adolescente, jugée représentative de ce qui est observé en pratique québécoise chez les enfants.
- Réponse EASI75 à 4 mois avec le dupilumab : L'INESSS considère que les patients amorçant un traitement au dupilumab le cesseraient après 4 mois si une réponse EASI75 n'était pas atteinte, en conformité avec l'indication reconnue pour le paiement proposée. Ainsi, une proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI75 (15 kg à moins de 30 kg : 75,4 % et 30 kg à moins de 60 kg : 74,6 %), telle qu'observée dans l'analyse de sous-groupe de l'étude clinique pour les patients ayant reçu la posologie d'entretien recommandée dans la monographie de produit, est retenue pour l'analyse. Pour les patients de 60 kg ou plus, bien que ceux-ci aient reçu une dose d'entretien (200 mg toutes les 2 semaines) inférieure à celle prévue par la monographie (300 mg toutes les 2 semaines), la donnée du sous-groupe est également utilisée aux fins de l'analyse à défaut d'une donnée pour cette population seulement. L'intégration de ce paramètre quant à la réponse au traitement a pour effet de diminuer l'impact budgétaire. Il est à noter que, tout comme dans l'analyse pharmacoéconomique, une limite demeure concernant la définition d'un répondant au dupilumab. Le taux de réponse retenu dans l'analyse, soit en fonction du score EASI75, prend en considération uniquement une partie de la population incluse dans le critère de renouvellement du dupilumab. Par conséquent, il est possible de croire que le taux de réponse pourrait être supérieur si l'on considère l'ensemble des éléments de réponse inclus dans le critère. Toutefois, l'ampleur est difficilement estimable.

Des limites à l'analyse ont aussi été relevées. Celles-ci sont discutées ci-dessous.

- Nombre annuel de personnes admissibles au traitement : Lors de l'estimation du nombre annuel de personnes admissibles au traitement, une proportion de patients, soit ceux ayant une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains ou des pieds ainsi que de la région génitale, n'a pu être considérée dans l'analyse, par manque de documentation scientifique sur le sujet. Néanmoins, selon les experts consultés, cet ajout à l'indication reconnue pour le paiement représenterait un très faible nombre de patients; leur inclusion aurait donc eu un impact marginal sur les estimations.
- Durée de traitement : Dans l'impact budgétaire calculé par l'INESSS, un répondant au dupilumab reçoit le traitement sur l'ensemble de la durée de l'analyse. Toutefois, cette approche surestime légèrement l'incidence budgétaire, car les patients ayant 10 ou 11 ans à l'entrée au modèle se verront attribuer des coûts de traitement qui ont déjà été considérés dans l'évaluation du dupilumab chez la population adolescente (12 à 17 ans).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Impacts budgétaires de l'ajout d'une indication reconnue pour le paiement à Dupixent<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a,b</sup>	4 819 937 \$	9 078 985 \$	11 653 298 \$	25 552 220 \$
Nombre de personnes	297	532	662	813 <sup>c</sup>
<b>IMPACT NET<sup>d</sup></b>				
RAMQ	5 012 663 \$	9 446 893 \$	12 126 709 \$	26 586 265 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur <sup>e</sup>			12 944 258 \$
	Scénario supérieur <sup>f</sup>			39 901 536 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion plus faible de patients non contrôlés par les traitements standards (50 % au lieu de 80 %) et d'une proportion plus faible de patients admissibles à un biologique (70 % au lieu de 90 %).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation des prises de parts de marché de 50 % du dupilumab (29, 57 et 75 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 26,6 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'ajout d'une indication reconnue au dupilumab. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 813 enfants seraient traités.

Coût d'opportunité : Incidence budgétaire de l'inscription du dupilumab traduite en autres ressources médicales

L'ajout d'une indication reconnue pour le paiement au dupilumab représente un coût important pour le système de santé québécois, estimé à 26,6 M\$ pour le traitement de 813 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur trois ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

<b>Coûts en soins de santé équivalents à 26 586 265 \$ sur trois ans</b>		
Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	83 \$/heure	320 316 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	74 736 \$/place	356 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$/lit	354 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	241 \$/jour	110 316 jours

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

### Valeur thérapeutique

- Les options thérapeutiques pour le traitement de la DA chez les enfants âgés de 6 à 11 ans dont la maladie ne répond pas aux traitements topiques standards sont limitées.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur une seule étude de bonne qualité méthodologique (Paller), réalisée sur des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de DA grave, dans laquelle le dupilumab est administré en concomitance avec un corticostéroïde topique. Bien que l'absence d'enfants atteints d'une forme modérée ainsi que celle d'enfants recevant le traitement en monothérapie puissent constituer une limite à la validité externe, les cliniciens sont d'avis que les résultats observés dans l'étude peuvent être extrapolés à ces derniers.
- Le traitement est bien toléré et l'innocuité à court terme est similaire à celle qui a été rapportée chez les adultes et les adolescents.
- Selon les cliniciens consultés, le dupilumab représenterait un traitement de choix en deuxième intention, après l'utilisation de traitements topiques.

### Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Selon le poids de l'enfant, le coût annuel d'acquisition du médicament est de 13 137 ou 25 336 \$ dans la première année et de 12 199 ou 24 397 \$ dans les années subséquentes.
- Une analyse coût-utilité comparant le dupilumab, en ajout aux traitements standards, à ces derniers seuls a été retenue pour évaluer l'efficacité du traitement. Le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 56 067 \$/QALY gagné selon une perspective sociétale. En raison de l'incertitude entourant l'estimation des valeurs d'utilité ainsi que l'efficacité et l'utilisation à long terme du dupilumab, le RCUI pourrait varier de 52 810 à 69 421 \$/QALY gagné.

### Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 26,6 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les trois premières années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 813 enfants recevraient le traitement au cours de ces années. Ces estimations pourraient varier de 12,9 M\$, si on considère une proportion plus faible de patients non contrôlés par les traitements standards et admissibles aux biologiques, à 39,9 M\$, si les parts de marché du dupilumab sont plus élevées.

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter une indication reconnue à Dupixent<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique grave chez les enfants âgés de 6 à 11 ans.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### **Motifs de la position unanime**

- Le dupilumab est efficace pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique chez les enfants ayant une atteinte grave, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées et pour diminuer le prurit.
- Le dupilumab est bien toléré et son profil d'innocuité chez les enfants est similaire à ce qui a été rapporté chez les adultes et les adolescents.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans la population pédiatrique souffrant d'une atteinte grave.
- L'INESSS est d'avis qu'il existe un besoin de santé non comblé chez les enfants atteints de dermatite atopique grave localisée à certaines régions corporelles telles que le visage, la paume des mains, la plante des pieds ou la région génitale, ou une combinaison d'entre elles.
- Comparativement aux traitements standards, le dupilumab administré en ajout à ces derniers est considéré comme étant une option efficiente.
- Son usage engendrerait des coûts de l'ordre de 26,6 M\$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années, et ce, pour le traitement de 813 enfants. S'agissant d'un médicament déjà négocié confidentiellement pour d'autres populations, l'application du même rabais ou de la même ristourne concernant les enfants âgés de 6 à 11 ans serait positivement perçue et réduirait l'impact budgétaire, ce qui rendrait ce dernier encore plus acceptable.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique grave constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

### **INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION**

Il convient de rappeler que le dupilumab a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle en 2019 pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez les adultes et en 2020, pour la même indication chez les adolescents (12 à 17 ans).

#### Dupixent<sup>MC</sup> (12 ans ou plus)

L'INESSS recommande au ministre de modifier son indication reconnue pour le traitement de la DA modérée à grave chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans ou plus sur les listes des médicaments, afin de permettre également son utilisation chez les patients de 12 ans ou plus ayant une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale (ou une combinaison d'entre eux). De plus, dans un souci de concordance avec l'indication reconnue pour le paiement proposée concernant les enfants de 6 à 11 ans, il est mentionné que la photothérapie n'est pas préalablement requise chez les patients qui auront commencé le dupilumab avant l'âge de 12 ans. L'indication reconnue serait modifiée comme suit :

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'une forme modérée à grave de dermatite atopique chronique :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- en présence d'un score égal ou supérieur à 16 sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique (EASI) **ou d'une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;**  
et
- en présence d'un score égal ou supérieur à 8 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI ou cDLQI);  
et
- en présence d'une atteinte de 10 % ou plus de la surface corporelle, **sauf en cas d'atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale;**  
et
- lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de traitements topiques comprenant au moins deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée et un inhibiteur de la calcineurine topique;  
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;

**Chez la personne ayant commencé le dupilumab avant l'âge de 12 ans, les critères d'instauration doivent avoir été documentés avant le début du traitement et l'emploi préalable de photothérapie n'est pas requis.**

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois.

Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement, soit :

- une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base;  
ou
- une amélioration d'au moins 50 % du score EASI et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI ou cDLQI par rapport aux valeurs de base;  
**ou**
- **une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale par rapport à l'évaluation prétraitement, et une diminution d'au moins 5 points au questionnaire DLQI ou cDLQI par rapport à la valeur de base.**

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations pour le dupilumab sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Du point de vue pharmacoeconomique, la modification proposée de l'indication reconnue pour le paiement pourrait avoir un effet sur l'efficience du traitement, laquelle a été évaluée antérieurement. Bien que l'ampleur soit difficilement estimable, en raison de l'absence de données portant spécifiquement sur cette sous-population, il est attendu qu'elle soit modeste, puisque ces patients ne représentent qu'une partie marginale de la population de 12 ans et plus aux prises avec une DA modérée à grave et admissible au dupilumab. Par ailleurs, ces modifications auraient une incidence marginale sur le budget de la RAMQ.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et coll.** Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.
- **Cork M, Thaçi D, Eichenfield L, et coll.** Long-term efficacy and safety data of dupilumab in a Phase 3, open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE) in patients aged  $\geq 6$  to  $< 12$  years with uncontrolled, moderate-to-severe atopic dermatitis. Annual Meeting of the American Academy of Dermatology 2021. [En ligne. Page consultée le 27 septembre 2021] Disponible au : <https://eposters.aad.org/abstracts/26880>.
- **Hill H, Rowen D, Pennington B, et coll.** A review of the methods used to generate utility values in NICE technology assessments for children and adolescents. *Value Health* 2020;23(7):907-17.
- **Hong CH, Gooderham MJ, Albrecht L, et coll.** Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section V: Consensus statements on the assessment and management of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2018 (1\_suppl):30S-35S.
- **Hong CH, Joseph M, Kim VH, et coll.** Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. section II: Comorbid disease in pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2019 (5\_suppl):12S-18S.
- **Huynh T, Hadi S, Tan K, et coll.** Dupilumab therapy for chronic refractory hand dermatitis. 3rd Inflammatory Skin Disease Summit-The Translational Revolution 2018. Disponible à : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13795>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent<sup>MC</sup>-Dermatite atopique. Québec. Qc :INESSS; 2018. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Mai\\_2018/Dupixent\\_2018\\_04.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2018/Dupixent_2018_04.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent<sup>MC</sup>-Dermatite atopique (adolescents). Québec. Qc :INESSS; 2020. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2020/Dupixent\\_Ado\\_2020\\_06.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Dupixent_Ado_2020_06.pdf)
- **Kirchhof MG, Landells I, Lynde CW, et coll.** Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section I: Pathophysiology of atopic dermatitis and implications for systemic therapy. *J Cutan Med Surg* 2018 (1\_suppl):6S-9S.
- **Lansang P, Lam JM, Marcoux D, et coll.** Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. section III: Treatment options for pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019 (5\_suppl):19S-31S.
- **Lara-Corrales I, Bergman JN, Landells I, et coll.** Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: A consensus document. section I: Overview of pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019 (5\_suppl):3S-11S.
- **Lee N, Chipalkatti N, Zancanaro P, et coll.** A retrospective review of dupilumab for hand dermatitis. *Dermatology* 2019;235(3):187-8.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, et coll.** Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150(6):593-600.
- **Nanda S, Nagrani N, MacQuhae F, et coll.** A case of complete resolution of severe plantar dyshidrotic eczema with dupilumab. *J Drugs Dermatol* 2019 ;18(2):211-2.
- **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH; UK).** Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 Years. London: RCOG Press; 2007.
- **Nutten S.** Atopic dermatitis : global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015;66(suppl 1):8-16.
- **Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, et coll.** Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol* 2019;46(8):680-5.
- **Paller A, Siegfried E, Thaci D, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-93.
- **Paolino G, Sernicola A, Di Nicola MR, et coll.** Successful use of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis on the genitals, a neglected anatomical site. *Clin Exp Dermatol* 2021. doi: 10.1111/ced.14894. Online ahead of print
- **Sanofi-aventis Canada Inc.** Monographie de produit DUPIXENT<sup>MC</sup>. Mississauga; février 2021.
- **Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et coll.** Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126(4):417-28.
- **Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et coll.** Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
- **Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(1):44-56.
- **Société Canadienne de l'eczéma (SCE).** Rapport sur la qualité de vie associée à la dermatite atopique – Forme modérée à grave – Résultats du sondage 2016-2017. Disponible au : [https://eczemahelp.ca/wp-content/uploads/2019/02/SCE\\_Rapport-Qualit%C3%A9-de-Vie\\_Nov-2017.pdf](https://eczemahelp.ca/wp-content/uploads/2019/02/SCE_Rapport-Qualit%C3%A9-de-Vie_Nov-2017.pdf)
- **Stevens KJ, Brazier JE, McKenna LC, et coll.** The development of a preference-based measure of health in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;153:372-77.
- **Tollefson MM et Bruckner AL.** Section on dermatology. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics* 2014;134(6):e1735-44.
- **Totri CR, Eichenfield LF, Logan K, et coll.** Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(2):281-5.
- **Waldman R, DeWane ME, Sloan B, et coll.** Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema: A multi-institution experience of 15 consecutive patients. *J Am Acad of Dermatol* 2020;83 (supp 6):AB14.
- **Weidinger S et Novak N.** Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387(10023):1109-22.
- **Weins AB, Biedermann T, Eyerich K, et coll.** Successful treatment of recalcitrant dyshidrotic eczema with dupilumab in a child. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(11):1165-7.
- **Weinstein M, Barber K, Bergman J, et coll.** Atopic dermatitis: A practical guide to management 2020. Eczema Society of Canada. Fourth Edition. Disponible au : <https://eczemahelp.ca/wp-content/uploads/hcp-resources/ESC-Atopic-Dermatitis-A-Practical-Guide-to-Management-HCP-Guideline-2020-PUBLISHED-1.pdf>.
- **Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et coll.** Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):850-8.
- **Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et coll.** ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(12):2717-44.
- **Wu XY, Ohinmaa A, Johnson JA, et coll.** Assessment of children's own health status using visual analogue scale and descriptive system of the ED-5D-Y: linkage between two systems. *Qual Life Res* 2014;23:393-402.
- **Yang EJ, Beck KM, Sekhon S, et coll.** The impact of pediatric atopic dermatitis on families: A review. *Pediatr Dermatol* 2019;36(1):66-71.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Yang EJ, Murase JE.** Recalcitrant anal and genital pruritus treated with dupilumab. *Int J Womens Dermatol* 2018;4(4):223-6.
- **Zirwas MJ.** Dupilumab for hand eczema. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(1):167-9.

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).