Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

DUPIXENT[MC] – Dermatite atopique
Avis transmis au ministre en avril 2018

Marque de commerce : Dupixent
Dénomination commune : Dupilumab
Fabricant : SanofiAven
Forme : Solution pour injection sous-cutanée (seringue)
Teneur : 150 mg/ml (2 ml)

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception – À moins que certaines conditions soient respectées

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Dupixent[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, à moins que la condition suivante soit respectée. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre acceptable le rapport entre son coût et son efficacité.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des adultes atteints d'une forme modérée à grave de dermatite atopique chronique :

  - en présence d'un score égal ou supérieur à 16 sur l'échelle de sévérité de la dermatite atopique (EASI);
    et
  - en présence d'un score égal ou supérieur à 8 au questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (DLQI);
    et
  - en présence d'une atteinte de 10 % ou plus de la surface corporelle;
    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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

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.

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 par rapport aux valeurs 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 de 600 mg suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13, des cytokines proinflammatoires impliquées dans la pathophysiologie de la dermatite atopique. Cet immunomodulateur est indiqué « pour le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère, chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés ». Dupixent[MC] est le premier agent biologique approuvé pour cette indication. Il s'agit de sa première évaluation par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La dermatite atopique, aussi communément appelée eczéma, est une maladie inflammatoire cutanée chronique caractérisée par des éruptions cutanées prurigineuses. La peau peut présenter de la sécheresse, de l'érythème, des fissures, des croûtes et des suintements. Bien qu'elle puisse débuter à tout âge, la dermatite atopique survient souvent dans les premiers mois de vie. Elle peut persister chez l'adulte et la prévalence chez ce dernier est estimée entre 2 % et 10 %. La gravité de la maladie est déterminée, entre autres, selon la sévérité des lésions, la surface corporelle atteinte, l'intensité du prurit et l'effet de la maladie sur la qualité de vie.

Les traitements ont pour but de réduire les symptômes de dermatite et de prurit, de même que de diminuer les exacerbations. La prise en charge de la dermatite atopique repose sur l'emploi de mesures non pharmacologiques (par exemple, l'évitement d'irritants et l'application d'émollient) et sur des traitements topiques à base de corticostéroïdes. Des inhibiteurs topiques de la calcineurine peuvent

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

également être prescrits. En cas de dermatite atopique modérée à grave, chez les patients ne répondant pas aux traitements topiques, la photothérapie ou des traitements systémiques tels que des corticostéroïdes oraux et des immunosuppresseurs peuvent être envisagés.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, les études SOLO 1 et SOLO 2 (Simpson 2016) ainsi que CHRONOS (Blauvelt 2017) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études SOLO 1 et SOLO 2 ont un devis identique. Il s'agit d'essais multicentriques de phase III à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlés avec placebo. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab comparativement à celles du placebo pour le traitement de la dermatite atopique d'intensité modérée à grave chez l'adulte. Au total, 1 379 patients y ont participé; leur degré d'atteinte de la maladie devait correspondre à un score égal ou supérieur à 16 sur l'échelle d'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) et à une atteinte de 10 % ou plus de leur surface corporelle. De plus, le score à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*Investigator's Global Assessment*, IGA) devait être égal ou supérieur à 3. Les patients inclus devaient avoir une dermatite atopique chronique non contrôlée par des traitements topiques (corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée, avec ou sans inhibiteurs topiques de la calcineurine) ou pour laquelle leur utilisation n'était pas appropriée. Les traitements systémiques n'étaient pas permis pendant l'étude, tout comme les corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs topiques de la calcineurine.

Les patients ont été répartis pour recevoir par voie sous-cutanée pendant 16 semaines une injection hebdomadaire de 300 mg de dupilumab, une injection de 300 mg chaque 2 semaines ou un placebo. Les patients recevant le dupilumab ont reçu une dose initiale de 600 mg. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu un score à l'échelle IGA correspondant à la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1), accompagnée d'une diminution d'au moins deux points de ce score par rapport aux valeurs initiales. Le seuil de signification statistique a été corrigé pour la multiplicité des analyses (valeur p de 0,025). Les principaux résultats des études SOLO 1 et SOLO 2, en lien avec la posologie recommandée de 300 mg toutes les deux semaines et obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats à 16 semaines des études SOLO 1 et SOLO 2 (Simpson 2016)

Paramètre d'efficacité[a]	SOLO 1		SOLO 2	
	Dupilumab 300 mg q2sem (n = 224)	Placebo (n = 224)	Dupilumab 300 mg q2sem (n = 233)	Placebo (n = 236)
Réponse à l'échelle IGA[b]	38 % p < 0,001	10 %	36 % p < 0,001	8 %
EASI75[c]	51 % p < 0,001	15 %	44 % p < 0,001	12 %
Amélioration ≥ 4 points à échelle NRS[d] pour le prurit	41 % p < 0,001	12 %	36 % p < 0,001	10 %
Variation du score au DLQI[e,f]	-9,3 p < 0,001	-5,3	-9,3 p < 0,001	-3,6

q2sem : toutes les deux semaines.

a À l'exception de la variation du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), les résultats sont exprimés en proportion de patients. De plus, le seuil de signification statistique (valeur p) pour tous les résultats présentés est de 0,025.

b L'*Investigator's Global Assessment* 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) et une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

c 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 d'au moins 75 % de ce score.

d 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).

e Différence par rapport aux valeurs de base, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

f Le DLQI 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. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de ces études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, la population étant comparable entre les groupes.
- Les critères d'inclusion permettent de bien cibler les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave.
- L'utilisation du placebo est considérée comme appropriée, dans le contexte où aucun agent systémique n'est actuellement homologué pour la dermatite atopique modérée à grave.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées. Les patients sont âgés d'environ 37 ans et ils souffrent de dermatite atopique depuis environ 25 ans. La valeur médiane du score EASI au départ est d'environ 30 et celle pour le score de l'échelle numérique de prurit (NRS) est d'approximativement 7. Près de 50 % des patients ont un score IGA de 4 (dermatite atopique sévère) et environ 50 % des patients présentent une atteinte d'au moins 50 % de leur surface corporelle. Les traitements antérieurs comprenaient des immunosuppresseurs chez près du tiers des patients. La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont cliniquement pertinents.
- L'EASI est une échelle validée considérée comme plus sensible que l'IGA pour la détermination de la gravité de la maladie. Cependant, puisqu'elle ne tient pas compte des symptômes de prurit ou de l'effet sur le sommeil, il est pertinent d'évaluer également l'effet du médicament à l'aide du *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) et du NRS.
- Des traitements de secours visant à contrôler les symptômes de dermatite atopique intolérable pouvaient être administrés à la discrétion des investigateurs. Ceux-ci comprenaient des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

corticostéroïdes topiques d'activité plus forte ou des immunosuppresseurs systémiques. Les patients ayant reçu un traitement de secours étaient considérés comme non-répondants pour l'analyse des résultats, ce qui est jugé adéquat.

Les résultats démontrent qu'à 16 semaines, le dupilumab est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-élimination des lésions, définie par l'atteinte d'un score IGA de 0 ou 1, ainsi que pour l'atteinte de la réponse EASI75. L'ampleur des différences d'efficacité est qualifiée d'importante. En ce qui concerne l'effet sur la qualité de vie, la différence entre le dupilumab et le placebo sur le score au DLQI est cliniquement significative pour l'étude SOLO-2, mais pas pour SOLO-1. De plus, comme le prurit est souvent invalidant chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave, il est intéressant de constater que près de 40 % des patients ont eu une amélioration de 4 points ou plus de leur score à l'échelle de prurit NRS.

L'étude CHRONOS est un essai multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé avec placebo, d'une durée de 52 semaines. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du dupilumab comparativement à celles du placebo, tous les deux en association aux corticostéroïdes topiques, chez des adultes atteints de dermatite atopique d'intensité modérée à grave. Au total, 740 patients y ont participé et les critères d'inclusions sont similaires à ceux des études SOLO 1 et 2. Tous les patients recevaient également des corticostéroïdes topiques; des inhibiteurs topiques de la calcineurine pouvaient toutefois être appliqués sur les régions du corps pour lesquelles les corticostéroïdes ne sont pas indiqués, notamment le visage, le cou, les zones intertrigineuses et génitales. Les patients ont été répartis selon une proportion 3:1:3 pour recevoir par voie sous-cutanée pendant 52 semaines une injection hebdomadaire de dupilumab, une injection de dupilumab chaque 2 semaines ou un placebo. Les sujets recevant le dupilumab ont reçu une dose initiale de 600 mg; cependant, les doses subséquentes étaient de 300 mg. Les deux principaux paramètres d'évaluation sont les suivants :

- la proportion de patients obtenant un score de 0 ou de 1 à l'échelle IGA, avec une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients ayant obtenu une amélioration de 75 % du score EASI (EASI75) par rapport à la valeur initiale.

Les principaux résultats de l'étude CHRONOS, obtenus selon l'ensemble d'analyse intégrale, sont les suivants. Seuls ceux liés à la posologie recommandée dans la monographie, c'est-à-dire 300 mg toutes les deux semaines, sont présentés. Il est à noter que le seuil de signification statistique a été corrigé pour la multiplicité des analyses (valeur p de 0,025).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude CHRONOS (Blauvelt 2017)

Paramètre d'efficacité[a]	16 SEMAINES		52 SEMAINES	
	Dupilumab 300 mg q2sem + CST (n = 106)	**Placebo + CST (n = 315)**	**Dupilumab 300 mg q2sem + CST (n = 89)**	**Placebo + CST (n = 264)**
Réponse à l'échelle IGA[b]	39 % p < 0,0001	12 %	36 % p < 0,0001	13 %
EASI75[c]	69 % p < 0,0001	23 %	65 % p < 0,0001	22 %
Amélioration ≥ 4 points à échelle NRS pour le prurit[d]	59 % p < 0,0001	20 %	51 % p < 0,0001	13 %
Variation du score au DLQI[e,f]	-9,7 p < 0,0001	-5,3	-10,9 p < 0,0001[g]	-5,6

q2sem : toutes les deux semaines; CST : Corticostéroïdes topiques.

a À l'exception de la variation du score au *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), les résultats sont exprimés en proportion de patients. De plus, le seuil de signification statistique (valeur p) pour tous les résultats présentés est de 0,025.

b L'*Investigator's Global Assessment* 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) et une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

c 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 d'au moins 75 % de ce score.

d 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).

e Différence par rapport aux valeurs de base, exprimée par la moyenne des moindres carrés.

f Le DLQI 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. Une variation d'au moins 5 points est jugée cliniquement significative.

g Donnée considérée comme exploratoire.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude CHRONOS sont similaires à ceux cités précédemment dans l'analyse des études SOLO 1 et 2. L'emploi concomitant de traitements topiques dans cette étude est davantage représentatif de ce qui se ferait en pratique clinique.

Les résultats de cette étude montrent qu'à 16 semaines, significativement plus de patients recevant le dupilumab ont présenté une amélioration de leur maladie selon l'échelle IGA et une atteinte de l'EASI75 comparativement à ceux du groupe recevant le placebo. Cette réponse au traitement s'est maintenue sur une période allant jusqu'à 52 semaines. Un effet favorable sur le prurit et sur la qualité de vie est également démontré à plus long terme.

Innocuité

Lors des études cliniques, la proportion de patients ayant éprouvé au moins un effet indésirable était similaire entre le groupe traité et le groupe placebo. Les patients recevant le dupilumab ont davantage rapporté de réactions au site d'injection et de conjonctivites, alors que l'exacerbation de la dermatite atopique a été plus fréquemment observée chez les patients recevant le placebo. Durant les 52 semaines de l'essai CHRONOS, davantage de patients ont cessé le placebo pour cause d'effets indésirables comparativement au dupilumab (8 % contre 2 %). La survenue d'au moins un effet indésirable grave a été faible (≤ 5 %) et observée dans les mêmes proportions entre le placebo et le dupilumab. Les données analysées permettent d'affirmer que le dupilumab est bien toléré.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

Les options thérapeutiques pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave qui ne répond pas aux traitements topiques standards sont limitées. Ces patients ont présentement accès à la photothérapie et à des immunosuppresseurs oraux, comme la cyclosporine et le méthotrexate. En ce qui concerne ces immunosuppresseurs, ils ne sont pas homologués pour cette indication au Canada et les données cliniques appuyant leur usage sont limitées. De plus, ils peuvent entraîner des effets indésirables sérieux et nécessiter des suivis spécifiques. Le dupilumab est le premier agent biologique indiqué pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave chez l'adulte et il représenterait une option de traitement qui comblerait un besoin de santé important chez ces patients.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription reconnaissent unanimement la valeur thérapeutique du dupilumab chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave.

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab est plus efficace que le placebo pour atteindre la réponse EASI75, pour obtenir une disparition ou une quasi-disparition des lésions selon l'échelle IGA et pour réduire le prurit.
- Le dupilumab tend à améliorer favorablement la qualité de vie des patients, par rapport au placebo.
- Les bénéfices cliniques se maintiennent sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- Le dupilumab est bien toléré.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une seringue préremplie de 300 mg de dupilumab est de [redacted] $. À raison d'une première dose de 600 mg, suivie de 300 mg toutes les 2 semaines, son coût de traitement est de [redacted] $ la première année et de [redacted] $ les années subséquentes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'évaluer les ratios différentiels du dupilumab en ajout aux traitements standards, comparativement à ces derniers seuls, chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave. Les traitements standards correspondent aux corticostéroïdes topiques ou à des inhibiteurs topiques de la calcineurine. Cette analyse :

- repose, pour la première année, sur un arbre de décision qui modélise l'absence ou l'obtention d'une réponse au traitement, cette dernière étant définie par l'atteinte d'un score IGA de 0 ou de 1. Les personnes qui ne répondent pas au dupilumab le cessent, afin de ne recevoir que les traitements standards. Pour les années subséquentes, un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie selon ces mêmes états de santé, en plus du décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- intègre des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude CHRONOS;
- inclut des valeurs d'utilité obtenues à l'aide de l'*EuroQol Group 5-Dimensions* (EQ-5D), ajustées pour certaines covariables;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- présente les résultats selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts des traitements, des ressources de santé associées à la prise en charge de la maladie et des effets indésirables ainsi que de la perte de productivité du patient.

Le fabricant estime que le ratio coût-utilité différentiel du dupilumab en ajout aux traitements standards par rapport à ces derniers seuls s'établit à [redacted] $ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Selon les analyses de sensibilité déterministes effectuées, ce ratio pourrait varier de [redacted] $/QALY gagné à [redacted] $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité qu'il soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et à 100 000 $/QALY gagné est respectivement de [redacted] % et [redacted] %.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, le modèle pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments susceptibles d'affecter l'estimation du ratio différentiel et a notamment apporté les modifications suivantes :

- Horizon temporel : Bien que l'effet du traitement semble se maintenir à 52 semaines, aucune donnée ne permet d'appuyer l'hypothèse d'un maintien à vie de l'effet du dupilumab. L'INESSS est ainsi d'avis que l'incertitude générée par une extrapolation des données cliniques à si long terme amoindrit la fiabilité des résultats obtenus. Aussi, considérant qu'un horizon temporel plus court réduirait la capacité du modèle à capter l'ensemble des bénéfices cliniques différentiels et des coûts de la comparaison, un horizon temporel de 10 ans constitue un compromis acceptable.
- Probabilité annuelle d'abandon : Le fabricant retient une probabilité annuelle d'abandon de 2,4 % lié au manque d'efficacité du dupilumab. Sur la base de l'étude CHRONOS, l'INESSS retient plutôt un taux annuel d'abandon de toutes causes de [redacted] %.
- Coûts annuels des ressources : Ces coûts estimés par le fabricant incluent ceux des agents biologiques alors qu'aucun agent biologique n'est inscrit aux listes pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave. Dans son analyse, l'INESSS ne tient pas compte de ces coûts.
- Coûts indirects : Une étude non publiée soumise par le fabricant démontre que, chez les patients dont la dermatite atopique modérée à grave n'est pas contrôlée, le nombre moyen de jours d'absentéisme serait de [redacted] par mois. Appuyé par l'avis d'experts, l'INESSS a réduit la durée retenue par le fabricant afin de se rapprocher de la valeur de cette étude.
- Paramètre d'efficacité : Le fabricant, dans son analyse principale, retient une réponse définie par l'atteinte d'un score IGA de 0 ou de 1, avec une amélioration d'au moins 2 points sur ce score. Par contre, l'EASI75 est privilégié par l'INESSS, du fait qu'il s'agit d'une échelle validée considérée comme plus sensible pour la détermination de la gravité de la maladie.
- Perte progressive de l'efficacité : Le fabricant suppose que l'efficacité des traitements standards diminue progressivement, pour disparaître après un an, alors que celle du dupilumab se maintient. Cette approche est empreinte d'incertitude puisqu'il n'existe pas de données permettant de corroborer l'hypothèse de maintien. De plus, selon l'avis d'experts, un corticostéroïde topique appliqué régulièrement et en quantité adéquate pourrait être efficace au-delà d'une année. L'INESSS a donc retenu un scénario selon lequel il n'y aurait aucune perte progressive de l'efficacité, aussi bien pour le dupilumab que pour les traitements standards.
- Valeurs d'utilité : Le fabricant inclut des valeurs estimées à partir d'une équation de régression, laquelle repose sur des données obtenues au questionnaire EQ-5D auprès des patients de l'étude CHRONOS. Des valeurs alternatives issues directement de la même étude, obtenues à la semaine 16, sont testées en analyse de sensibilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le dupilumab en ajout aux traitements standards à ces derniers seuls pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave

Perspective sociétale	**ΔQALY**	**ΔCoût** ($)	**RCUI** ($/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DU FABRICANT	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES EFFECTUÉES[a]			
1. Horizon temporel	0,44	34 847	78 880
2. Probabilité annuelle d'abandon	0,40	32 738	81 635
3. Coûts annuels des ressources	1,14	82 052	72 023
4. Coûts indirects	1,14	95 052	83 435
5. Paramètre d'efficacité	2,07	130 365	63 081
6. Perte progressive de l'efficacité	0,39	70 950	180 496
7. Valeurs d'utilité	0,72	70 950	98 643
BORNE INFÉRIEURE			
1+2+3+4+5	0,79	81 619	103 945[b]
BORNE SUPÉRIEURE			
1+2+3+4+5+6	0,19	81 619	283 607[c]
ANALYSES DE SENSIBILITÉ PROBABILISTES	Pour les bornes inférieure et supérieure, respectivement, la probabilité est de : 0 % et 0 % que le ratio soit ≤ à 50 000 $/QALY gagné et de 0 % et 50 % qu'il soit ≤ à 100 000 $/QALY gagné.		

ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.

b Le RCUI est de 83 585 $/QALY gagné si l'on retient les coûts indirects du scénario de base du fabricant, alors qu'il est de 111 077 $/QALY gagné si l'on retient la perspective du MSSS.

c Le RCUI est de 431 065 $/QALY gagné lorsque des valeurs d'utilité alternatives sont considérées, alors qu'il est de 303 065 $/QALY gagné si l'on retient la perspective du MSSS.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, et considérant l'incertitude sur le maintien de l'efficacité des traitements standards à long terme, le ratio coût-utilité différentiel de l'ajout du dupilumab aux traitements standards pourrait varier de 103 945 $/QALY gagné à 283 607 $/QALY gagné selon la perspective sociétale, ce qui est jugé non efficient. Des analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées et elles ont généré des ratios variant de 83 585 $/QALY gagné à 431 065 $/QALY gagné. Par ailleurs, la probabilité que le résultat de la borne inférieure et de la borne supérieure soit inférieur ou égal à 50 000 $/QALY gagné et 100 000 $/QALY gagné est respectivement de 0 % et 0 %, ainsi que de 0 % et 50 %.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement du dupilumab pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave. Elle repose notamment sur les données

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

épidémiologiques, des écrits scientifiques ainsi que certains postulats. Les principales hypothèses, retenues par le fabricant et l'INESSS, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRE	FABRICANT	INESSS
Population admissible au traitement		
Proportion d'adultes atteints de DA modérée à grave et incontrôlés par leurs traitements actuels	[redacted] %	0,5 %
Pourcentage de patients qui recevraient un biologique	[redacted] %	15 %
Taux de couverture de la RAMQ	[redacted] %	48 %
Nombre de patients à traiter (3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	2 544, 2 567 et 2 590
Marché		
Proportion de patients traités avec le dupilumab (3 ans)	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %	[redacted] %, [redacted] % et [redacted] %
Coût de traitement		
Coût de traitement annuel du dupilumab chez les patients qui ont une réponse	Année 1 : [redacted] $ Années 2 et 3 : [redacted] $	Année 1 : [redacted] $ Années 2 et 3 : [redacted] $
Paramètre d'efficacité pour la réponse au traitement	IGA	EASI75
Taux annuel d'abandon	2,4 %	[redacted] %

DA : Dermatite atopique.

Selon le fabricant, pour le traitement de [redacted] patients, un impact budgétaire net d'environ [redacted] M$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate dans l'ensemble. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Taux annuel d'abandon : L'INESSS retient plutôt un taux d'abandon de [redacted] %, sur la base des données de CHRONOS. Cela a pour effet de diminuer les coûts estimés.
- Paramètre d'efficacité pour la réponse au traitement : Comme mentionné précédemment, l'INESSS privilégie l'EASI75 à l'IGA, puisqu'il s'agit d'une échelle validée et considérée comme étant plus sensible pour la détermination de la gravité de la maladie. Cette modification augmente les coûts.
- Proportion de patients traités avec le dupilumab : Puisqu'il constituerait le seul traitement indiqué et remboursé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, après un échec aux traitements topiques disponibles, les pourcentages retenus par le fabricant sont considérés comme étant sous-estimés selon les experts consultés. Ainsi, l'INESSS les a augmentés, ce qui accroît considérablement les coûts.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Dupixent[MC] à la *Liste des médicaments* pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT[a]				
RAMQ	11 934 761 $	15 115 473 $	20 958 884 $	48 009 118 $
Nombre de personnes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted][b]
IMPACT NET[c]				
RAMQ	12 171 207 $	15 421 879 $	21 389 441 $	48 982 527 $
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles[d]			39 186 022 $
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés[e]			58 779 032 $

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle certains patients poursuivent leur traitement d'une année à l'autre.
c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 20 % de la proportion des patients traités avec le dupilumab.
e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 20 % de la proportion des patients traités avec le dupilumab.

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'INESSS prévoit que l'inscription du dupilumab pourrait générer des coûts d'environ 49 M$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle [redacted] patients recevraient ce traitement. Selon des analyses de sensibilités, l'impact budgétaire net pourrait varier de 39,1 M$ à 58,8 M$.

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 qu'il n'est pas raisonnable d'inscrire le dupilumab sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable. De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix responsable.

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

Motifs de la position unanime

- Le dupilumab est plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées et pour diminuer le prurit.
- Les réponses au traitement se sont maintenues sur une période allant jusqu'à 52 semaines.
- Le profil d'innocuité du dupilumab est favorable.
- Cet agent comblerait un besoin de santé considéré comme important.
- Le dupilumab en ajout aux traitements standards, comparativement à ces derniers seuls, est une option jugée non efficiente, avec un ratio variant de 103 945 $/QALY gagné à 283 607 $/QALY gagné.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Des coûts d'environ 49 M$ sont estimés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant son inscription.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Chaque réduction de 1 % du prix du dupilumab diminue le ratio coût-utilité incrémental de 1 159 $/QALY gagné et de 3 163 $/QALY respectivement pour la borne inférieure et celle supérieure. De plus, elle réduit de 480 091 $ l'impact budgétaire net sur trois ans.

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.
- **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.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).