

CIBINQO^{MC}

Dermatite atopique modérée ou grave

Avis transmis au ministre en mai 2023

Marque de commerce : Cibinqo

Dénomination commune : Abrocitinib

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 50 mg, 100 mg et 200 mg

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'inscrire Cibinqo^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus 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) 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

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).

- lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation de traitements topiques comprenant au moins 2 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;
et
- lorsque le contrôle de la maladie est insuffisant malgré l'utilisation d'au moins un agent de rémission systémique, utilisé pendant une période minimale de 4 mois, à moins d'intolérance ou de contre-indication sérieuse.

Chez la personne ayant commencé un agent de rémission systémique 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 l'abrocitinib sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 200 mg.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de 2^e génération de la protéine Janus Kinase 1 (JAK1). Il bloque la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans les réponses immunitaires et inflammatoires impliquées dans la pathophysiologie de la DA. L'abrocitinib est

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).

indiqué « pour le traitement de la dermatite atopique modérée ou sévère réfractaire, y compris pour le soulagement du prurit, chez les patients âgés de 12 ans ou plus qui ont obtenu une réponse insatisfaisante à d'autres médicaments à action générale (p. ex., corticostéroïde ou médicament biologique) ou pour qui l'emploi de tels médicaments est déconseillé. » L'abrocitinib s'administre par voie orale 1 fois par jour, seul ou en association avec un traitement topique médicamenteux. Chez les adolescents d'au moins 12 ans ainsi que chez les adultes de moins de 65 ans, la posologie initiale est de 100 ou 200 mg, selon les objectifs thérapeutiques du patient et le risque d'effets indésirables. Chez les patients de 65 ans ou plus, la posologie initiale recommandée est de 100 mg étant donné que certains effets indésirables (p. ex. zona, lymphopénie, thrombocytopénie) sont plus fréquemment rapportés à la dose de 200 mg dans cette population. Chez les patients qui reçoivent la dose de 200 mg, si les symptômes sont maîtrisés au bout de 12 semaines, il peut être envisagé de réduire la posologie à 100 mg. Si la maîtrise des symptômes ne persiste pas après la réduction de la dose, la posologie peut être ramenée à 200 mg.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} évaluation de Cibinqo^{MC} par l'INESSS.

À titre informatif, une recommandation d'inscription à certaines conditions a été transmise au ministre en février 2022 concernant l'ajout d'une indication reconnue à l'upadacitinib (Rinvoq^{MC}), autre inhibiteur JAK, pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus ([INESSS 2022](#)). La décision du ministre est toutefois en sursis.

Du côté des agents biologiques, seul le dupilumab (Dupixent^{MC}) est actuellement inscrit sur les listes à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la DA modérée ou grave, chez les adultes depuis octobre 2019 ([INESSS 2018](#)) et chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans depuis mai 2021 ([INESSS 2020](#)). Quant au tralokinumab (Adtralza^{MC}), autre agent biologique indiqué pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les adultes, une recommandation de refus d'inscription a été transmise en janvier 2022 ([INESSS 2022](#)), car la valeur thérapeutique n'a pas été reconnue.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude JADE COMPARE (Bieber 2021) et sa prolongation de 12 semaines (Shi 2022) ainsi que les études JADE TEEN (Eichenfield 2021), JADE MONO-1 (Simpson 2020) et JADE MONO-2 (Silverberg 2020), complétées par des données issues des de leur phase de prolongation (présentation de congrès, Reich 2020), sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Les études JADE DARE (Reich 2022), JADE REGIMEN (Blauvelt 2022) ainsi qu'un groupe de données d'innocuité provenant d'une publication (Simpson 2021) et d'une affiche (Simpson 2022) ont également été retenues. De plus, l'INESSS a apprécié 3 méta-analyses en réseau (MAenR) publiées (Atlas 2021, Drucker 2020 et 2022, Silverberg 2021) ainsi qu'une MAenR et une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiées fournies par le fabricant.

Étude JADE COMPARE

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, d'une durée de 16 semaines, avec comparateur actif et double placebo. Cette étude a notamment pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association abrocitinib/thérapie topique/placebo à celles de la combinaison thérapie topique/placebo. La rapidité du début d'action de l'abrocitinib dans les 1^{res} semaines 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).

traitement comparativement à celle du dupilumab a également été évaluée. L'étude a été réalisée sur 838 adultes atteints de DA modérée ou grave. Pour être admis, ils devaient avoir un diagnostic de DA depuis au moins 1 an, un score initial d'au moins 3 points sur l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*Investigator's Global Assessment*, IGA), un score initial d'au moins 16 points sur l'échelle d'évaluation de la gravité de la DA (*Eczema Area and Severity Index*, EASI), un score initial d'au moins 4 points sur l'échelle *Peak Pruritus Numeric Rating Scale* (PP-NRS) pour le prurit ainsi qu'une atteinte d'au moins 10 % de la surface corporelle. De plus, les patients devaient, au cours des 6 derniers mois, avoir eu une réponse inadéquate à un traitement topique (corticostéroïdes ou inhibiteur de la calcineurine) utilisé pendant au moins 4 semaines ou avoir reçu un traitement systémique pour le contrôle de la maladie, à l'exclusion du dupilumab. L'exposition antérieure à un traitement topique médicamenté était permise, mais les patients devaient avoir cessé l'utilisation au moins 1 semaine avant le début de l'étude. Les patients atteints de thrombocytopénie, de coagulopathie ou d'un dysfonctionnement plaquettaire, présentant des anomalies cliniquement significatives à l'électrocardiogramme ou une condition psychiatrique, telles des idées suicidaires ou de la dépression étaient exclus de l'étude. Les patients ont été répartis, sans stratification, en 4 groupes selon un ratio 2:2:2:1 afin de recevoir l'un des traitements suivants durant 16 semaines en concomitance avec un traitement topique :

- abrocitinib 100 mg 1 fois par jour ainsi qu'un placebo en injection sous-cutanée (S.C.);
- abrocitinib 200 mg 1 fois par jour ainsi qu'un placebo en injection S.C.;
- dupilumab 600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines (sous forme S.C.) ainsi qu'un placebo par voie orale;
- placebo (par voies orale et sous-cutanée).

Les patients devaient appliquer un traitement topique non médicamenté (p. ex. crème émolliente) au moins 2 fois par jour durant un minimum de 7 jours précédant la répartition, puis durant toute l'étude. Au jour 1 de l'étude, les patients devaient appliquer un traitement topique médicamenté 1 fois par jour, soit un corticostéroïde de puissance faible à moyenne, un inhibiteur de la calcineurine ou un inhibiteur de phosphodiesterase 4 (PDE4). Les patients pouvaient en utiliser plusieurs en concomitance. Ils pouvaient également utiliser des antihistaminiques oraux. Les corticostéroïdes topiques puissants et ultrapuissants ainsi que les traitements systémiques n'étaient pas permis comme traitement de secours et les patients étaient considérés comme non-répondants après ce point.

Les 2 co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle IGA, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou de 1, respectivement) ainsi qu'une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients ayant obtenu une réponse sur l'échelle EASI75, définie par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale.

Le soulagement de l'intensité du prurit est l'un des paramètres secondaires clés évalués. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée incluant tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins 1 dose de traitement, 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 de l'étude JADE COMPARE (Bieber 2021)

Paramètre d'évaluation	Abrocitinib 100 mg ^a + TTM (n = 238)	Abrocitinib 200 mg ^b + TTM (n = 226)	Dupilumab 300 mg ^c + TTM (n = 242)	Placebo ^d + TTM (n = 131)
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX (À LA SEMAINE 12)				
Réponse IGA ^{e,f}	36,6 %	48,4 %	36,5 %	14,0 %
Différence c. placebo IC95 % Valeur p	23,1 % ^g 14,7 à 31,4 % p < 0,001	34,8 % ^g 26,1 à 43,5 % p < 0,001	22,5 % ^h 14,2 à 30,9 %	
Réponse EASI75 ^{e,i}	58,7 %	70,3 %	58,1 %	27,1 %
Différence c. placebo IC95 % Valeur p	31,9 % 22,2 à 41,6 % ^g p < 0,001	43,2 % 33,7 à 52,7 % ^g p < 0,001	30,9 % 21,2 à 40,6 % ^h	
PARAMÈTRE SECONDAIRE CLÉ (À LA SEMAINE 2)				
Réponse PP-NRS4 ^{e,j}	31,8 %	49,1 %	26,4 %	13,8 %
Différence c. placebo IC95 % Valeur p	17,9 % ^g 9,5 à 26,3 % p < 0,001	34,9 % ^g 26,0 à 43,7 % p < 0,001	12,5 % ^h 4,4 à 20,7 %	
Différence c. dupilumab IC95 % Valeur p	5,2 % -2,9 à 13,4 % ^k p = 0,20	22,1 % 13,5 à 30,7 % ^k p < 0,001		

c : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TTM : Traitement topique médicamenteux

a Les patients ont reçu 100 mg d'abrocitinib par voie orale tous les jours + placebo en injection sous-cutanée (S.C.)

b Les patients ont reçu 200 mg d'abrocitinib par voie orale tous les jours + placebo en injection S.C.

c Les patients ont reçu par voie S.C. 300 mg de dupilumab toutes les 2 semaines, après 1 dose initiale de 600 mg + placebo par voie orale tous les jours

d Les patients ont reçu un placebo (par voie orale et S.C.)

e Résultats exprimés en pourcentage de patients.

f L'*Investigator's Global Assessment* (IGA) est une évaluation globale de la gravité de la maladie dont l'échelle de 5 points varie de 0 (élimination complète des lésions) à 4 (lésions graves). La réponse IGA correspond à l'atteinte d'un score de 0 ou de 1 (quasi-élimination des lésions) et d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

g Le résultat obtenu est statistiquement significatif

h L'analyse statistique est exploratoire en l'absence d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses.

i 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.

j Le *Peak Pruritus Numeric Rating Scale* (PP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique de l'intensité du prurit, dont le score varie de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), comme rapporté par le patient. Une réponse PP-NRS4 correspond à une diminution d'au moins 4 points par rapport à la valeur initiale.

k Le résultat obtenu est non statistiquement significatif.

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, malgré certaines limites.
- Le taux d'attrition est relativement similaire entre les groupes (8 à 11 %).
- La répartition aléatoire est adéquate, bien que l'absence de stratification soit déplorée. L'exposition antérieure à un agent systémique aurait été un facteur de stratification pertinent. Toutefois, la proportion de patients en ayant reçu est relativement similaire entre les groupes.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo.

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 conclure sur l'efficacité. La durée s'apparente aux autres études réalisées pour cette condition médicale.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents. Il est à noter que dans tout le programme JADE, le cuir chevelu, la paume des mains ainsi que la plante des pieds étaient exclus des évaluations. La proportion de la surface corporelle atteinte n'a pas été ajustée pour ces exclusions. Les cliniciens sont d'avis que l'exclusion du cuir chevelu et de la plante des pieds n'est pas problématique pour l'interprétation des données; toutefois, l'évaluation de la paume des mains aurait été pertinente. Pour ce qui du paramètre d'évaluation secondaire clé, la réponse PP-NRS4 (diminution d'au moins 4 points par rapport à la valeur initiale), seules les données à 2 semaines sont ajustées pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Bien que des données à 12 semaines soient également connues, les résultats sont exploratoires, ce qui est déploré.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont généralement jugés adéquats, puisqu'ils s'apparentent aux critères des autres études en DA.
- Les conclusions sur l'innocuité sont limitées en raison de l'exclusion de certains patients, dont ceux ayant certains troubles ou risques cardiovasculaires.
- Les caractéristiques de base des patients sont somme toute bien détaillées. En moyenne, les patients sont âgés de 38 ans et atteints de DA depuis 23 ans. À l'inclusion, environ 65 % des patients avaient une atteinte modérée (score IGA de 3 points). En moyenne, le score EASI est de 31 points et près de la moitié de la surface corporelle est atteinte (48 %).
- La proportion d'utilisation antérieure de traitement topique médicamenté dans la dernière année (93 à 98 %, selon les groupes) est cohérente avec ce qui s'observe en pratique clinique, selon les experts consultés.
- À l'inclusion, moins de la moitié des patients avaient déjà reçu un traitement systémique antérieur, ce qui inclut des immunosuppresseurs conventionnels, des corticostéroïdes oraux et des agents biologiques autres que le dupilumab (37 à 46 %, selon le groupe). Notons que l'information recueillie concerne l'utilisation antérieure à vie. Cette proportion d'utilisation est représentative de la pratique clinique, selon les experts consultés. Bien que la prise antérieure du dupilumab était un critère d'exclusion, des résultats exploratoires chez des patients de JADE COMPARE ayant reçu du dupilumab, puis ayant transféré à l'abrocitinib pendant 12 semaines sont fournis dans une publication distincte (voir Shi 2022 ci-dessous).
- La proportion de patients d'origine asiatique (21 % en moyenne) est supérieure à celle de la population québécoise. Les experts ont cependant mentionné que cette proportion est représentative de leur expérience clinique, car ces patients sont souvent atteints d'une forme plus grave de DA (p. ex. prurit lichénifié) et plus difficile à traiter, comparativement aux patients d'une autre origine ethnique. Selon eux, l'inclusion d'une grande proportion de patients d'origine asiatique est donc à la fois représentative de la pratique et rassurante quant à l'efficacité de l'abrocitinib.
- Bien que certaines caractéristiques des patients des études soient différentes de la population québécoise, la population est somme toute globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- L'évaluation de l'abrocitinib en combinaison avec un traitement topique médicamenté est pertinente, puisque cela est représentatif de la façon dont il serait utilisé en pratique clinique.

<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>

- En ce qui a trait au comparateur, l'utilisation d'un placebo est appropriée. Notons que le dupilumab est principalement utilisé à des fins de validité interne compte tenu du manque d'ajustement relatif à la multiplicité des analyses pour la presque totalité des paramètres d'évaluation.

Les résultats obtenus après 12 semaines de traitement montrent que l'abrocitinib, aux doses de 100 et 200 mg, est statistiquement plus efficace que le placebo pour atteindre des réponses IGA et EASI75 chez des adultes atteints d'une DA modérée ou grave. Il en va de même pour l'obtention de la réponse PP-NRS4 à 2 semaines. Le prurit étant l'un des symptômes les plus incommodes de la DA, son soulagement est par le fait même lié à une amélioration de la qualité de vie des patients. Par ailleurs, les patients ayant reçu de l'abrocitinib sont plus nombreux à avoir obtenu une réponse PP-NRS4 à 12 semaines, comparativement à ceux ayant reçu le placebo, mais ce résultat est exploratoire. Afin d'évaluer la rapidité du début d'action des traitements actifs (abrocitinib contre dupilumab) sur le soulagement du prurit, l'obtention de la réponse PP-NRS4 à 2 semaines a également été évaluée. Pour ce paramètre, les résultats montrent que seul l'abrocitinib à la dose de 200 mg est statistiquement plus efficace que le dupilumab. Bien qu'exploratoires, les résultats suggèrent que la proportion de patients qui obtient une réponse PP-NRS4 à 12 semaines n'est pas différente entre l'abrocitinib 100 mg (47,5 %) et 200 mg (63,1 %) et le dupilumab (54,5 %).

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes exploratoires selon la gravité de la DA (score IGA de 3 ou 4) et l'usage antérieur ou non d'immunosuppresseurs conventionnels systémiques ont notamment été réalisées. Les résultats suggèrent que l'abrocitinib, malgré une certaine incertitude associée à la dose de 100 mg, est efficace, peu importe la gravité de la DA à l'inclusion et l'usage antérieur d'immunosuppresseur.

Patients ayant reçu du dupilumab et ayant transféré à l'abrocitinib

L'INESSS a apprécié des données exploratoires provenant d'une phase de prolongation de 12 semaines, concernant des adultes ayant reçu du dupilumab durant 16 semaines dans l'étude JADE COMPARE (Shi 2022). Après une période de sevrage thérapeutique de 4 semaines, les 203 patients ayant reçu du dupilumab ont été répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir, pendant 12 semaines, l'abrocitinib 100 ou 200 mg en combinaison avec un traitement topique médicamenteux (optionnel).

Les résultats ont été analysés selon le statut de répondants ou non au dupilumab des patients à la semaine 16. La réponse au dupilumab est définie notamment par l'atteinte d'au moins l'une des réponses suivantes : réponse IGA, réponse EASI75 ou réponse PP-NRS4. À la semaine 16, 60, 32 et 43 % des patients sous dupilumab n'avaient pas obtenu de réponse IGA, EASI75 et PP-NRS4, respectivement. Douze semaines après le passage à l'abrocitinib 100 et 200 mg, une réponse IGA a été obtenue par 35 et 47 % des 107 patients ne l'ayant pas atteinte par le dupilumab, et une réponse EASI75 chez 68 et 80% des 51 patients ne l'ayant pas obtenu, respectivement.

La majorité des patients ayant atteint une réponse IGA ou une réponse EASI75 avec le dupilumab l'a maintenu après le passage à l'abrocitinib. Par ailleurs, plus de la moitié des 54 répondant à l'EASI75 avec le dupilumab, mais ne répondant pas au critère plus strict EASI90 ont réussi à l'atteindre après avoir transféré à l'abrocitinib pendant 12 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).

Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'appréciation de ces données, dont la nature descriptive des statistiques, l'absence d'un groupe placebo après le passage vers l'abrocitinib et la petite taille d'échantillon dans chaque groupe. Bien que ces limites entraînent une incertitude quant à la portée des conclusions pouvant être tirées, cette analyse est considérée comme pertinente, puisqu'en pratique clinique, il est attendu que la majorité des patients recevrait l'abrocitinib après le dupilumab si ce dernier était inefficace, non toléré ou contre-indiqué, en raison de l'indication reconnue de l'abrocitinib. Finalement, les résultats ne sont connus que chez des adultes, mais rien ne porte à croire que les résultats seraient différents chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Étude JADE TEEN

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, en groupes parallèles, à double insu et contre placebo, d'une durée de 12 semaines. Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib à celles d'un placebo, tous 2 pris en combinaison avec un traitement topique médicamenteux. Cette étude a été réalisée sur 287 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée ou grave. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les mêmes que ceux de l'étude JADE COMPARE, excepté pour l'âge et l'exposition antérieure au dupilumab qui était permise dans JADE TEEN. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification, notamment selon la gravité de la DA (modérée ou grave, soit un score IGA de 3 ou 4, respectivement). Les patients admissibles ont été répartis en 3 groupes pour recevoir, par voie orale pendant 12 semaines, l'abrocitinib à la dose de 100 ou 200 mg ou un placebo 1 fois par jour, et ce, en concomitance avec un traitement topique médicamenteux. Les traitements concomitants permis et exclus étaient les mêmes que pour l'étude JADE COMPARE.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse IGA à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients ayant atteint une réponse EASI75 à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale

Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les co-paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés, afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Notons que la dose de 100 mg n'est pas incluse dans les co-paramètres d'évaluation principaux et que la séquence hiérarchisée prévoit son évaluation en tant que paramètre secondaire. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée incluant tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins 1 dose de traitement, 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 JADE TEEN (Eichenfield 2021)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 12)	Abrocitinib 100 mg + TTM (n = 89)	Abrocitinib 200 mg + TTM (n = 93)	Placebo + TTP (n = 94)
Réponse IGA ^{a,b}	41,6 %	46,2 %	24,5 %
Différence c. placebo	16,7 %	20,6 %	
IC95 %	3,5 à 29,9 %	7,3 à 33,9 %	
Valeur p	p = 0,0147	p = 0,0030	
Réponse EASI75 ^{a,c}	68,5 %	72,0 %	41,5 %
Différence c. placebo	26,5 %	29,4 %	
IC95 %	13,1 à 39,8 %	16,3 à 42,5 %	
Valeur p	p = 0,0002	p < 0,0001	
Réponse PP-NRS4 ^{a,d}	(n = 76) 52,6 %	(n = 74) 55,4 %	(n = 84) 29,8 %
Différence c. placebo	22,8 %	25,6 %	
IC95 %	8,0 à 37,7 %	10,6 à 40,6 %	
Valeur p	non significative	p = 0,0013	

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TTM : Traitement topique médicamenté

a Résultats exprimés en pourcentage de patients.

b 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) 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 Numeric Rating Scale (PP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique de l'intensité du prurit, dont le score varie de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), comme rapporté par le patient. Une réponse PP-NRS4 correspond à une diminution d'au moins 4 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.
- Il y a un faible taux d'attrition.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents, notamment la gravité de la DA. L'exposition antérieure à un traitement systémique aurait été un facteur de stratification pertinent. Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- Bien que jugée courte, la durée de l'étude est adéquate pour conclure sur l'efficacité comparativement à un placebo, et similaire à ce qui se retrouve dans les autres études portant sur cette maladie.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Le plan statistique est jugé approprié.

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

- Les critères d'inclusion et d'exclusion des études sont généralement jugés adéquats, puisqu'ils s'apparentent aux critères des autres études en DA.
- Les caractéristiques de base des patients sont somme toute bien détaillées. L'âge médian est de 15 ans et ils étaient atteints de DA depuis 10 ans en moyenne. À l'inclusion, 61 % des patients avaient une DA modérée (score IGA de 3 points). En moyenne, le score EASI est de 30 points et près de la moitié de la surface corporelle est atteinte (49 %).

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).

- Selon les experts consultés, à l'exception du pourcentage élevé de patients d'origine asiatique (33% en moyenne), la population étudiée est globalement représentative de celle qui serait traitée au Québec. Cet élément ne devrait pas affecter les résultats.
- À l'inclusion, près de 75 % des patients n'avaient reçu que des agents topiques dans la dernière année. Quant à la prise antérieure de traitements systémiques, environ 25 % des patients en avaient reçu. Notons que seul 1 % des patients de chaque groupe avait reçu du dupilumab auparavant, ce qui ne serait pas représentatif de la pratique clinique au Québec. De plus, les experts consultés rapportent que les immunosuppresseurs conventionnels et les corticostéroïdes oraux ne sont quasiment plus utilisés dans la population pédiatrique en raison de leur profil d'innocuité défavorable.
- L'évaluation de l'abrocitinib en combinaison avec un traitement topique médicamenté est pertinente, puisque cela est représentatif de la façon dont il serait utilisé en pratique clinique.
- En ce qui a trait au comparateur, l'utilisation d'un placebo combiné avec un traitement topique est appropriée.

Les résultats obtenus après 12 semaines de traitement montrent que l'abrocitinib, à la dose de 100 mg et 200 mg, est plus efficace que le placebo pour atteindre des réponses IGA et EASI75 chez des adolescents atteints d'une DA modérée ou grave. Quant à l'obtention de la réponse PP-NRS4 à 12 semaines, les résultats montrent que seul l'abrocitinib à la dose de 200 mg est plus efficace que le placebo.

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes selon la gravité de la DA (score IGA de 3 ou 4) et l'usage antérieur ou non d'immunosuppresseurs conventionnels systémiques ont notamment été réalisées. Bien qu'une certaine incertitude soit associée à l'efficacité de la dose de 100 mg chez certains sous-groupes, rien ne laisse présager d'une efficacité différentielle de l'abrocitinib en pratique selon les experts consultés.

Études JADE MONO-1 et MONO-2

Il s'agit de 2 essais au devis identique de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contre placebo, qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib en monothérapie chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints de DA modérée ou grave. L'étude MONO-1 a été réalisée sur 387 patients (dont 84 adolescents) et l'étude MONO-2 sur 391 patients (dont 40 adolescents). Les critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux de l'étude JADE COMPARE, à l'exception de l'âge et de la possibilité d'inclure des patients ayant préalablement été exposés au dupilumab. Toute utilisation de traitement topique médicamenté devait être cessée au moins 72 heures avant le début de l'étude. La répartition aléatoire a été réalisée avec stratification, notamment selon l'âge (moins de 18 ans ou 18 ans ou plus) et la gravité de la DA (modérée ou grave, soit un score IGA 3 ou 4, respectivement). Les patients admissibles ont été répartis en 3 groupes selon un ratio 2:2:1 pour recevoir, par voie orale pendant 12 semaines, l'abrocitinib à la dose de 100 ou 200 mg 1 fois par jour, ou un placebo. Seuls les traitements topiques non médicamentés (p.ex. crème émoulliente) étaient permis.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont les suivants :

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse IGA à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients ayant atteint une réponse EASI75 à la semaine 12 par rapport à la valeur initiale.

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).

Notons que la dose de 100 mg n'est pas incluse dans les co-paramètres d'évaluation principaux et la séquence hiérarchisée prévoit son évaluation en tant que paramètre secondaire.

Les patients qui avaient recours à une thérapie de secours dont des traitements topiques médicamenteux étaient considérés comme non-répondants. Or, cette approche n'est pas représentative de la pratique clinique, puisque l'abrocitinib serait rarement utilisé en monothérapie.

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité à court terme obtenus avec l'abrocitinib en monothérapie lors des essais JADE MONO-1 et 2 corroborent ceux obtenus avec l'abrocitinib en combinaison avec des traitements topiques médicamenteux lors des études JADE COMPARE et JADE TEEN.

Données intermédiaires à long terme

L'INESSS a également apprécié des données à 48 semaines (recueillies jusqu'à avril 2020) de la phase de prolongation JADE EXTEND qui est toujours en cours (Reich 2020). Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à devis ouvert et non contrôlé. Les résultats présentés sont exploratoires et ne concernent qu'une sous-population limitée aux adolescents et adultes en provenance de JADE MONO-1 et 2 ayant maintenu une utilisation en monothérapie. Les patients recevant l'abrocitinib durant JADE MONO ont continué à le recevoir à la même dose durant la prolongation. Quant aux patients du groupe placebo, bien qu'ils aient été admissibles à JADE EXTEND, ils n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Les résultats suggèrent que le pourcentage de répondants à l'abrocitinib 100 ou 200 mg en monothérapie a augmenté jusqu'aux semaines 24 et 36 et est resté relativement constante jusqu'à la semaine 48. Bien que cela laisse à penser que certains non-répondants à l'abrocitinib après 12 semaines de traitement pourraient avoir des bénéfices cliniques avec une exposition plus longue, l'interprétation des résultats de cette phase est limitée en raison du faible devis de l'étude. Cette présentation contient également des données d'innocuité à long terme qui seront discutées plus bas.

Étude JADE DARE

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, avec comparateur actif, à double insu et à double placebo qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib 200 mg à celles du dupilumab, tous 2 en association avec un traitement topique médicamenteux. Il a été réalisé sur 727 patients âgés de 18 ans ou plus atteints de DA modérée ou grave. Les autres critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux de l'étude JADE COMPARE à l'exception de certains critères, dont l'exclusion des patients présentant un risque augmenté de développer une thromboembolie veineuse (p. ex. embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde). Les patients admissibles ont été répartis en 2 groupes pour recevoir l'un des traitements suivants pendant 26 semaines, et ce, en combinaison avec un traitement topique médicamenteux sur les lésions actives :

- l'abrocitinib 200 mg, 1 fois par jour par voie orale ainsi qu'un placebo en injection S.C.;
- le dupilumab 600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines par voie S.C. ainsi qu'un placebo par voie orale.

Les co-paramètres d'évaluation principaux sont la proportion de patients ayant obtenu une réponse PP-NRS4 à la semaine 2 par rapport à la valeur initiale ainsi que la proportion de patients ayant atteint une réponse EASI90 à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale. Les patients devaient appliquer un

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).

traitement topique médicamenté 1 fois par jour, soit un corticostéroïde de puissance faible à moyenne, un inhibiteur de la calcineurine ou un inhibiteur de PDE4. Ils pouvaient en utiliser plusieurs de façon concomitante. Certains traitements de secours (p. ex. corticostéroïdes topiques puissants, corticostéroïdes oraux) étaient permis à partir de la 4^e semaine, selon certaines conditions. Les patients ayant utilisé ces traitements de secours étaient considérés comme non-répondants après ce point. L'utilisation d'immunosuppresseurs conventionnels en tant que traitement de secours n'était pas permise. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter modifiée incluant tous les patients répartis aléatoirement et ayant reçu au moins 1 dose de traitement, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude JADE DARE (Reich 2022)

Paramètre d'évaluation	Abrocitinib 200 mg ^a + TTM	Dupilumab 300 mg ^b + TTM	Différence (IC95 %) valeur p
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX			
(à la semaine 2) Réponse PP-NRS4 ^{c,d}	(n = 357) 48,2 %	(n = 364) 25,5 %	22,6 % (15,8 à 29,5) p < 0,0001
(à la semaine 4) Réponse EASI90 ^{d,e}	(n = 354) 28,5 %	(n = 364) 14,6 %	14,1 % (8,2 à 20,0) p < 0,0001
PARAMÈTRE SECONDAIRE CLÉ			
(à la semaine 16) Réponse EASI90 ^{d,e}	(n = 357) 54,3 %	(n = 360) 41,9 %	12,5 % (5,3 à 19,7) ^f p = 0,0008

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TTM : Traitement topique médicamenté

- a Les patients ont reçu 200 mg d'abrocitinib par voie orale tous les jours + placebo en injection sous-cutanée (S.C.).
- b Les patients ont reçu par voie S.C. 300 mg de dupilumab toutes les 2 semaines, après 1 dose initiale de 600 mg + placebo par voie orale tous les jours
- c Le *Peak Pruritus Numeric Rating Scale* (PP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique de l'intensité du prurit, dont le score varie de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), comme rapporté par le patient. La réponse PP-NRS4 est une diminution d'au moins 4 points de ce score.
- d Résultats exprimés en pourcentage de patients.
- e 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 EASI90 correspond à une amélioration d'au moins 90 % de ce score.
- f La non-infériorité a été démontrée (borne inférieure de l'IC95 % plus élevée que -10 %).

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 réalisée adéquatement. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents pour évaluer la rapidité du début d'action. Cependant, le temps choisi pour l'évaluation de ces paramètres désavantage le dupilumab, qui prend plus de temps à produire son effet maximal.
- Le plan statistique est jugé approprié.

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées.
- Seule la dose de 200 mg d'abrocitinib est incluse dans cette étude. Il aurait été toutefois approprié d'inclure la dose de 100 mg, puisque certains patients pourraient ne pas être de bons candidats

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).

pour la dose de 200 mg, notamment en raison de leur âge ou de la présence de certains facteurs de risque.

- Cette étude compare l'abrocitinib au dupilumab, en association avec des traitements topiques médicamenteux, ce qui est représentatif de la pratique clinique.

Les résultats obtenus après 2 semaines de traitement montrent que l'abrocitinib est plus efficace que le dupilumab pour diminuer le prurit, comme démontré par l'atteinte d'une réponse PP-NRS4 chez des adultes atteints de DA modérée ou grave. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus à 2 semaines dans l'étude JADE COMPARE. Cependant, des résultats exploratoires suggèrent que cette différence tend à s'estomper au fil du temps. Dès la semaine 12, l'efficacité semble similaire entre les 2 groupes, et ce, jusqu'à la fin de l'étude à 26 semaines. De plus, les résultats démontrent qu'après 4 et 16 semaines de traitement, l'abrocitinib est plus efficace que le dupilumab pour l'atteinte d'une réponse EASI90. Des résultats exploratoires suggèrent que cette différence tend à s'estomper à partir de la semaine 20 et il n'y a pas de différence entre les 2 groupes à 26 semaines.

En conclusion, ces résultats soutiennent un début d'action plus rapide de l'abrocitinib comparativement au dupilumab dans les 1^{res} semaines de traitement. Toutefois, la portée clinique de ces résultats est limitée, puisqu'en raison de son indication reconnue, l'abrocitinib serait majoritairement utilisé à la suite d'un traitement par le dupilumab.

Étude JADE REGIMEN

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique divisé en 3 phases : une phase d'induction à devis ouvert sans groupe comparateur, une phase d'essai d'interruption à répartition aléatoire à double insu et contre placebo portant sur une population enrichie de patients répondant au traitement, et une phase de récupération d'efficacité à devis ouvert et sans groupe comparateur. Cet essai a pour but d'évaluer le délai d'aggravation de la DA chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints de DA modérée ou grave. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les mêmes que ceux des études JADE MONO. Les 2 premières phases sont en monothérapie. Les patients admissibles à la phase d'essai d'interruption à répartition aléatoire sont ceux ayant obtenu une réponse avec l'abrocitinib 200 mg après 12 semaines de traitement. Ces derniers ont été répartis en 3 groupes pour recevoir par voie orale (1 fois par jour) pendant 40 semaines l'abrocitinib à la dose de 100 ou 200 mg ou un placebo. Quant à la phase de recapture d'efficacité, les patients admissibles sont ceux ayant une poussée nécessitant un traitement de secours qu'ils reçoivent pendant 12 semaines. Celle-ci est définie par la perte d'au moins 50 % de la réponse EASI ainsi que par un nouveau score IGA d'au moins 2 points. Dans cette phase de recapture, les patients du groupe placebo transfèrent à l'abrocitinib 200 mg en association avec un traitement topique médicamenteux comme traitement de secours. Les patients du groupe abrocitinib 100 mg transfèrent à l'abrocitinib 200 mg utilisé en association avec un traitement topique médicamenteux et ceux du groupe abrocitinib 200 mg ajoutent un traitement topique médicamenteux.

Durant la phase d'essai d'interruption à répartition aléatoire, le paramètre principal d'évaluation est le risque de survenue d'une poussée nécessitant un traitement de secours et le paramètre d'évaluation secondaire clé est le risque de survenue d'une perte de la réponse IGA. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour le paramètre d'évaluation principal et secondaire clé, afin de tenir compte de la multiplicité des analyses. Les principaux résultats sont obtenus sur la population en intention 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).

traiter modifiée incluant tous les patients répartis aléatoirement et qui ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

Le risque de survenue d'une poussée nécessitant un traitement de secours est le suivant :

- Abrocitinib 200 mg contre placebo : Rapport des risques instantanés (RRI) 0,10; IC95 % 0,070 à 0,136; $p < 0,0001$
- Abrocitinib 100 mg contre placebo : RRI 0,27; IC95 % 0,211 à 0,341; $p < 0,0001$
- Abrocitinib 200 mg contre abrocitinib 100 mg : RRI 0,36; IC95 % 0,255 à 0,516; $p < 0,0001$

Le risque de survenue de la perte de réponse IGA est le suivant :

- Abrocitinib 200 mg contre placebo : RRI 0,22; IC95 % 0,176 à 0,270; $p < 0,0001$
- Abrocitinib 100 mg contre placebo : RRI 0,35; IC95 % 0,286 à 0,424; $p < 0,0001$
- Abrocitinib 200 mg contre abrocitinib 100 mg : RRI 0,63; IC95 % 0,503 à 0,780; $p < 0,0001$

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

- La validité interne peut être affectée par le biais inhérent à la conception du devis où seuls les patients les plus susceptibles de répondre au traitement ont été sélectionnés pour la phase d'essai d'interruption à répartition aléatoire. Une cohorte ne contenant qu'une population enrichie entraîne certaines incertitudes, dont une possible surestimation des bénéfices cliniques et l'impossibilité de savoir quelle serait l'ampleur de l'effet dans une population non sélectionnée. De plus, bien que cette phase ait un groupe placebo, il ne s'agit pas d'un « vrai groupe placebo » étant donné que tous les patients ont précédemment reçu l'abrocitinib 200 mg pendant 12 semaines.

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

- Les patients ne pouvaient pas utiliser de traitement topique médicamenteux lors des phases d'induction et d'essai d'interruption à répartition aléatoire; cependant, les traitements topiques non médicamenteux (émollients) étaient permis. Cela n'est pas représentatif de la pratique clinique. De plus, la possibilité que l'interdiction d'utiliser des traitements topiques médicamenteux dans ces phases ait pu influencer la fréquence des poussées ne peut être exclue.
- Tous les patients ont reçu l'abrocitinib 200 mg pendant 12 semaines durant la phase d'induction. Or, ce scénario n'est pas applicable à tous les patients qui recevraient l'abrocitinib en pratique clinique. En effet, la thérapie serait individualisée et le choix de la dose initiale (100 ou 200 mg) serait décidé au cas par cas en tenant compte des besoins de chaque patient ainsi que de leurs facteurs de risque.
- Il n'existe aucun consensus dans la littérature pour décrire une poussée en DA.

Durant la phase d'essai d'interruption à répartition aléatoire, les résultats montrent que l'abrocitinib (100 et 200 mg) est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de survenue d'une poussée nécessitant un traitement de secours ainsi que pour réduire le risque de survenue de la perte de réponse IGA. De plus, l'abrocitinib 200 mg est statistiquement plus efficace que l'abrocitinib 100 mg pour ces 2 paramètres d'évaluation.

Quant à la phase de recapture, plus de patients recevant le placebo (76 %) y sont entrés comparativement à ceux recevant de l'abrocitinib à la dose de 100 mg (39 %) ou 200 mg (16 %). Des résultats exploratoires suggèrent qu'après 12 semaines de traitement de secours, la majorité des patients recevant le placebo

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).

ont pu retrouver une réponse EASI75 (92 %) et IGA (82 %). Il en va de même pour ceux qui recevaient l'abrocitinib 100 mg (réponse EASI75 : 74 %; réponse IGA : 59 %). Chez les patients qui ont reçu l'abrocitinib 200 mg tout au long de l'étude, l'ajout de traitements topiques médicamenteux comme traitement de secours a permis à plus de la moitié d'entre eux de récupérer une réponse EASI75 (55 %) et à un peu plus du tiers de récupérer une réponse IGA (37 %).

En conclusion, cette étude montre que l'abrocitinib 200 mg en continu est l'option la plus efficace pour maintenir le contrôle de la DA. Cependant, la majorité des patients recevant l'abrocitinib 100 mg en entretien n'a pas connu de poussées pendant au moins 40 semaines. Pour les patients qui ont des poussées, et ce, malgré la prise continue d'abrocitinib 100 mg, le passage à l'abrocitinib 200 mg en association avec un traitement topique médicamenteux est une solution acceptable pour regagner la réponse. Il demeure que des données supplémentaires seront nécessaires afin d'affiner le schéma posologique optimal pour chaque patient.

Innocuité – Données regroupées du programme JADE

En plus des données d'innocuité à court terme rapportées individuellement dans chaque étude, l'INESSS a apprécié une publication (Simpson 2021) ainsi qu'une affiche (Simpson 2022) regroupant les données d'innocuité d'intérêt provenant de certaines études du programme JADE, dont JADE MONO-1 et 2, JADE COMPARE, JADE REGIMEN, JADE EXTEND et JADE DARE. Les données à long terme ont été recueillies jusqu'à avril 2020 et avril 2021, respectivement. Par ailleurs, une revue de la Food and Drug Administration (FDA 2022) ainsi que de l'European Medicines Agency (EMA 2021) ont également été consultées. À noter que les données d'innocuité spécifiques aux adolescents (JADE TEEN) seront discutées séparément.

Données d'innocuité recueillies jusqu'à avril 2020 (Simpson 2021)

Les données d'innocuité présentées dans cette section ont été recueillies jusqu'à avril 2020 et n'incluent pas l'étude JADE DARE. Les résultats ont été rapportés selon 2 groupes, soit 1 cohorte contrôlée par placebo avec des données à court terme (1 540 patients, dont 124 adolescents) et 1 cohorte comprenant tous les patients ayant reçu l'abrocitinib, avec des données à plus long terme (2 856 patients; soit 1 614 patients-années [P-A]), dont 364 adolescents). Près de la moitié des patients de la cohorte abrocitinib a subi une exposition supérieure à 24 semaines (44 %) et, dans une plus faible proportion, certains patients ont subi une exposition supérieure à 36 semaines (35 %), 48 semaines (21 %) et 72 semaines (7 %).

Dans les études, la proportion de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable est plus élevée chez ceux ayant reçu l'abrocitinib, et ce, dans une plus grande mesure avec la dose de 200 mg, comparativement à ceux ayant reçu le placebo. La majorité des effets indésirables est d'intensité légère ou modérée et ceux le plus fréquemment rapportés par l'ensemble des patients recevant l'abrocitinib, à 100 ou 200 mg comparativement à ceux recevant le placebo incluent, respectivement, les nausées (6 %, 15 % et 2 %), les céphalées (6 %, 8 % et 3 %) et l'acné (2 %, 5 %, et 0 %). La plupart de ces effets indésirables ont eu lieu dans les 1^{res} semaines de traitement et se sont résolus. En ce qui a trait aux effets indésirables graves, ceux-ci sont peu fréquents avec une incidence à court terme de 2 à 3 % (selon le groupe) pour la cohorte contrôlée par placebo. Quant à leur incidence à plus long terme dans la cohorte abrocitinib, elle est de 4 et 5 % pour les patients ayant reçu l'abrocitinib 100 et 200 mg, respectivement.

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).

Quant aux abandons à court terme, Simpson 2021 rapporte qu'il y en a davantage dans le groupe placebo comparativement aux groupes abrocitinib. Dans les études pivots JADE MONO et JADE COMPARE, moins de 6 % des patients recevant l'abrocitinib ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable comparativement à 4 à 13 % chez ceux ayant reçu le placebo. Par ailleurs, peu de patients ayant reçu de l'abrocitinib ont abandonné leur traitement en raison d'un manque d'efficacité.

La monographie de produit des inhibiteurs JAK contient une mise en garde et mentionne des précautions importantes à prendre concernant 1) les infections graves; 2) les cancers, dont des lymphomes et autres tumeurs malignes; 3) les thromboses, dont la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose artérielle et 4) les manifestations cardiovasculaires graves, dont des infarctus du myocarde non mortels. Ainsi, les monographies des inhibiteurs JAK recommandent aux cliniciens de peser les risques et les bienfaits du traitement chez certains patients plus à risque. Dans le programme JADE, peu d'infections graves ont été rapportées avec l'abrocitinib 100 et 200 mg (taux d'incidence de 2,65 et 2,33 événements/100 P-A, respectivement) et les plus fréquentes sont la pneumonie, l'herpès simplex, l'herpès zoster et l'eczéma herpétique. Une analyse multivariée suggère qu'une DA grave et un âge de 65 ans ou plus sont des facteurs de risque d'herpès zoster. Un décès lié à la COVID-19 est survenu chez une patiente de 69 ans dans le groupe abrocitinib 200 mg. Quant au taux d'incidence du cancer de la peau non mélanique et d'autres tumeurs malignes ainsi que des manifestations cardiovasculaires graves, il est inférieur à 0,5 événement/100 P-A pour les 2 doses d'abrocitinib. Mentionnons qu'un cas d'adénocarcinome gastrique chez une femme de 78 ans du groupe abrocitinib 200 mg a mené au décès. Le taux d'incidence de manifestations cardiovasculaires graves est 0,18 événement/100 P-A (3 cas au total). Parmi ces cas, 2 infarctus du myocarde ont été rapportés chez des patients recevant abrocitinib 200 mg ainsi qu'un décès cardiaque soudain chez une patiente de 73 ans recevant l'abrocitinib 100 mg. Mentionnons que les 3 décès rapportés sont survenus chez des patients plus âgés et qu'aucun d'entre eux n'a été jugé comme étant lié au traitement, selon les investigateurs. Par ailleurs, afin de contextualiser ces données, le fabricant rapporte que le taux d'incidence de manifestations cardiovasculaires graves, issu d'un registre de patients danois, est de 0,26 et 0,22 événement/100 P-A chez des patients atteints de DA et chez des sujets contrôles appariés, respectivement. Il y a également eu 2 cas d'attaque ischémique transitoire chez des patients recevant l'abrocitinib 100 mg. Quant au taux d'incidence de thrombose, 5 cas de thrombose veineuse (0,3 événement/100 P-A) ont été rapportés, tous dans le groupe recevant l'abrocitinib 200 mg, soit 3 cas d'embolie pulmonaire (0,18 événement/100 P-A) et 2 cas de thrombose veineuse profonde (0,12 événement/100 P-A). Par ailleurs, la publication de l'étude REGIMEN fait état d'un cas de thrombose de la veine rétinienne dans le groupe abrocitinib 100 mg. Le registre danois rapporte un taux d'incidence de thrombose de 0,14 et 0,12 événement/100 P-A chez des patients atteints de DA et chez des sujets contrôles appariés, respectivement. De surcroît, une méta-analyse récente soutient les résultats du registre danois (Chen 2022). Elle inclut 2 études de cohorte (n = 458 206) ainsi que 15 essais comparatifs à répartition aléatoire (n = 8 787). Le risque de survenue d'une thrombose n'est statistiquement pas différent entre la cohorte de patients atteints de DA et la cohorte de sujets contrôles et le taux d'incidence global de thrombose est 0,23 événement/100 P-A chez les patients atteints de DA. Quant aux taux d'incidence de thrombose chez les patients atteints de DA et ayant reçu un traitement, il est relativement similaire entre ceux ayant reçu un inhibiteur JAK, dont l'abrocitinib (0,15 événement/100 P-A), et ceux ayant reçu un placebo (0,12 événement/100 P-A).

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).

Données d'innocuité recueillies jusqu'à avril 2021 (Simpson 2022)

Les données d'innocuité présentées dans cette section ont été recueillies jusqu'à avril 2021 et les résultats discutés concernent 2 784 patients, soit 1 284 P-A pour la dose de 100 mg et 1 721 P-A pour la dose de 200 mg. À la date de fin de capture des données, plus de 2 tiers (67 %) et près de la moitié (44 %) des patients ayant reçu l'abrocitinib 100 et 200 mg, respectivement, ont subi une exposition supérieure à 48 semaines. Dans une plus faible proportion, certains patients ont subi une exposition supérieure à 96 semaines (100 mg : 23 %; 200 mg : 18 %). Ces données à long terme suggèrent que le taux d'abandon en raison d'effets indésirables est plus élevé avec la dose de 200 mg (13,00 par 100 PA) comparativement à celle de 100 mg (8,64 par 100 PA). Un constat similaire est observé quant au taux d'incidence des effets indésirables graves (100 mg : 6,31 par 100 PA; 200 mg : 7,28 par 100 PA).

Les taux d'incidence des infections graves, des cancers, des manifestations cardiovasculaires graves et des thromboses sont cohérents avec ce qui a été rapporté précédemment et aucun nouveau signal d'innocuité n'a été rapporté. À la suite de la mise à jour d'avril 2021, des décès additionnels ont été enregistrés, dont 3 dans le groupe abrocitinib 200 mg (1 dû à une insuffisance cardiaque chez un homme de 42 ans, 1 lié à la COVID-19 chez un homme de 71 ans et 1 dû à une hémorragie intracrânienne/arrêt cardiorespiratoire chez une femme de 62 ans) et 1 dans le groupe abrocitinib 100 mg (en raison de la COVID-19). Tous les décès ont été jugés comme étant non liés au traitement, selon les investigateurs, à l'exception d'un décès dû à un choc septique dans le groupe abrocitinib 200 mg.

En conclusion, bien qu'il n'y ait pas de comparaison formelle entre les 2 doses d'abrocitinib, celle de 100 mg semble avoir un meilleur profil d'innocuité.

JADE TEEN

Bien que certains adolescents âgés de 12 à 17 ans aient été inclus par l'intermédiaire des études MONO-1 (n = 84) et MONO-2 (n = 40), les adolescents de l'étude JADE TEEN n'ont pas été inclus dans l'analyse groupée présentée ci-dessus. En général, le profil d'innocuité de JADE TEEN est similaire à celui des autres études. Il y a eu 2 fois plus d'abandons chez les adolescents ayant reçu le placebo (6 %) comparativement à ceux ayant reçu l'abrocitinib (3 %). La principale raison d'abandon est la survenue d'effets indésirables (1 à 2 %, selon le groupe). L'incidence de la nausée est plus élevée dans le groupe abrocitinib 200 mg (18 %) comparativement à la dose de 100 mg (7 %) et au placebo (1 %). De plus, une plus grande proportion de patients ayant reçu l'abrocitinib (100 mg : 3,2 % ; 200 mg : 5,3 %) a rapporté de l'acné, comparativement à ceux ayant reçu le placebo (1,0 %). Peu d'effets indésirables graves ont été signalés (0 à 2 %, selon le groupe) et aucun cas de cancer, de thrombose, de manifestation cardiovasculaire grave et d'infection grave n'a été rapporté.

Qualité de vie

Bien que les paramètres d'évaluation de la qualité de vie, dont le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) et le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI), n'aient pas été ajustés pour tenir compte de la multiplicité des analyses et que leurs résultats soient exploratoires, les scores sont en faveur de l'abrocitinib comparativement au placebo à 12 semaines, et ce, pour la population adulte autant qu'adolescente. L'évaluation de la qualité de vie chez les patients ayant reçu l'abrocitinib est également soutenue par d'autres paramètres telle l'échelle PP-NRS, qui a été utilisée dans le programme JADE et qui mesure le soulagement du prurit. Pour ce qui est de l'amélioration du score DLQI entre l'abrocitinib et le dupilumab, les résultats ne suggèrent pas de différence à 12 semaines (JADE COMPARE).

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).
--

Méta-analyses en réseau publiées

MAenR – Abrocitinib contre les inhibiteurs JAK et biologiques

L'INESSS a considéré pour les présents travaux la MAenR effectuée par l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER; Atlas 2021). Celle-ci a notamment pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib aux doses de 100 et 200 mg, à celles d'autres médicaments systémiques utilisés pour le traitement de la DA modérée ou grave.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt. Les données cliniques en bithérapie sont tirées notamment des études JADE COMPARE portant sur l'abrocitinib, AD Up (Reich 2021) portant sur l'upadacitinib et LIBERTY AD CHRONOS (Blauvelt 2017) portant sur le dupilumab. Ce sont tous des essais de phase III à répartition aléatoire et à double insu réalisés chez des patients atteints de DA modérée ou grave.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne à effet aléatoire.
- Le type d'analyse utilisé de même que les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats. Ces derniers incluent notamment la réponse EASI75, qui est celui considéré comme le plus pertinent.
- Diverses analyses ont été effectuées; celle retenue pour la présente évaluation porte sur la comparaison des différents médicaments systémiques, en combinaison avec des traitements topiques médicamenteux, chez des adultes atteints de DA modérée ou grave.
- Des caractéristiques de base des patients sont manquantes dans certaines des études incluses, dont la durée de la maladie, l'usage antérieur d'agents systémiques ou topiques de même que la nature de ces derniers.
- Certaines sources d'hétérogénéité pouvant entraîner de l'incertitude sur les résultats de la méta-analyse ont été répertoriées, principalement concernant les caractéristiques de base des patients à l'inclusion. Il s'agit entre autres du score EASI, du pourcentage de surface corporelle atteinte, du score DLQI ainsi que de la gravité de la maladie. La variation à l'inclusion du score EASI entre les patients des différentes études n'est pas négligeable, mais il est difficile de déterminer l'influence que cela pourrait avoir sur les résultats. Bien que certaines autres caractéristiques de la population (p. ex. surface corporelle atteinte, score IGA) soient différentes entre les études, celles-ci ne sont pas considérées comme des éléments modificateurs d'effets.
- Parmi les comparateurs inclus, l'upadacitinib et le dupilumab sont jugés les plus appropriés. Rappelons que bien qu'une recommandation d'inscription, à certaines conditions, ait été transmise au ministre en février 2022 concernant l'inscription de l'upadacitinib pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, la décision du ministre est en sursis.
- La comparaison de l'innocuité est seulement présentée de façon descriptive, ce qui est déploré.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de la qualité de vie.

Les résultats indiquent que l'abrocitinib (100 et 200 mg) ne diffère pas du dupilumab en ce qui concerne l'atteinte d'une réponse EASI75 après 16 semaines de traitement. Quant à la comparaison de l'abrocitinib contre l'upadacitinib, la dose de 200 mg n'est statistiquement pas différente de l'upadacitinib (15 et 30 mg), tandis que la dose de 100 mg est statistiquement moins efficace que l'upadacitinib (15 et 30 mg).

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).

Finalement, la MAenR ne permet pas de déterminer l'innocuité relative de l'abrocitinib comparativement à l'upadacitinib et au dupilumab.

MAenR – Abrocitinib contre les immunosuppresseurs conventionnels

Cette MAenR est dite « vivante », car elle est mise à jour tous les 4 mois. La dernière mise à jour inclut 60 études regroupant plus de 16 000 patients. Les travaux de l'équipe de recherche sont indépendants de l'industrie pharmaceutique et les nouveautés sont publiées sur un site dédié ([Eczema Therapies](#)). Diverses analyses ont été effectuées dans cette MAenR (Drucker 2020, Drucker 2022); celle retenue pour la présente évaluation porte principalement sur l'évaluation de l'efficacité à court terme de l'abrocitinib comparativement à celle des immunosuppresseurs conventionnels.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée acceptable.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt. Les données cliniques relatives à l'abrocitinib sont tirées des essais de phase III à double insu et à répartition aléatoire JADE MONO et JADE COMPARE. Quant aux données cliniques relatives aux immunosuppresseurs, elles n'ont jamais été évaluées par l'INESSS et proviennent majoritairement d'études plus anciennes (1991 à 2017) avec différents devis.
- Parmi les comparateurs inclus, la cyclosporine, le méthotrexate et l'azathioprine sont adéquats, puisque, bien qu'ils n'aient pas d'indication en DA au Canada, ils sont parfois utilisés en dernière intention. Il demeure que depuis la dernière mise à jour (Drucker 2022), ces réseaux restent petits.
- Le risque de biais des études a été évalué par le Cochrane Collaboration's risk of bias tool, ce qui est adéquat. Plusieurs études avaient au moins 1 élément présentant un haut risque de biais. Il y avait généralement plus d'éléments présentant un risque élevé de biais ainsi que d'éléments présentant un risque de biais incertain dans les études plus anciennes, comparativement aux études plus récentes.
- Les caractéristiques à jour des études sont détaillées sur le site dédié à la MAenR.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne à effet aléatoire.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- Le principal paramètre d'évaluation retenu est la différence moyenne standardisée du score sur une échelle mesurant les signes cliniques de la DA (variable continue). Cette échelle combine différentes échelles afin de permettre les comparaisons entre des études plus récentes avec des plus anciennes. À cet effet, les critères du Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ont été utilisés pour évaluer le niveau de certitude des résultats, ce qui est adéquat. Les résultats comparant l'abrocitinib aux immunosuppresseurs sont majoritairement associés à un faible niveau de certitude.
- La MAenR ne comprenait pas de contrôle relatif à plusieurs caractéristiques des patients pouvant influencer les résultats, dont les différences liées à l'encadrement clinique et la gravité de la maladie. La majorité des études incluent des patients présentant une atteinte modérée ou grave, mais certaines études incluent seulement des patients présentant une atteinte modérée ou seulement une atteinte grave. Mentionnons que la variation à l'inclusion, notamment du score EASI entre les patients des différentes études, n'est pas négligeable. Par ailleurs, certaines études n'ont été conduites que dans un seul pays (p. ex. Chine, Iran, Égypte). L'encadrement clinique dans ces pays peut différer et l'influence que cela pourrait avoir sur les résultats est inconnue.

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).

- Une certaine hétérogénéité est présente, dont l'utilisation ou non de traitement topique médicamenteux. Une partie de cette hétérogénéité a été gérée par des analyses de sensibilité afin de vérifier la robustesse des résultats. Les résultats de ces analyses sont cohérents avec l'analyse principale, mais étant donné que plusieurs études ont été retirées, la précision est affectée.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité pour les comparaisons avec les immunosuppresseurs, ce qui est déploré.

En raison des limites méthodologiques relevées et des nombreuses sources d'hétérogénéité, qui amènent de l'incertitude sur les résultats, les conclusions de cette MAEnR ne sont pas retenues.

MAEnR fournies par le fabricant

Le fabricant a soumis une MAEnR non publiée (Mickle 2020) ainsi qu'une autre publiée (Silverberg 2021) ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib à celle d'inhibiteurs JAK et de biologiques, en mono et bithérapie, chez des adolescents et adultes atteints de DA modérée ou grave. Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de ces comparaisons. En effet, l'upadacitinib est un comparateur pertinent, mais les études de phase III (Measure Up 1 et 2 et Ad Up) ne sont pas incluses, ce qui est déploré. Quant aux autres comparateurs inclus, ils ne sont pas pertinents : le lebrikizumab et le nemolizumab ne sont pas commercialisés au Canada, le tralokinumab a été évalué par l'INESSS, mais sa valeur thérapeutique n'a pas été reconnue et le baricitinib n'a pas d'indication en DA au Canada. Il ne reste que la comparaison entre l'abrocitinib et le dupilumab dans le réseau bithérapie et nous avons déjà une étude de supériorité à cet effet (JADE DARE). En raison de ces limites, ces MAEnR ne sont pas retenues.

Comparaison indirecte ajustée par appariement, fournie par le fabricant

Le fabricant a également soumis une comparaison indirecte ajustée par appariement non publiée (Krotneva 2021) ayant pour but de comparer l'efficacité de l'abrocitinib à celle d'immunosuppresseurs conventionnels (cyclosporine et méthotrexate) chez des adultes atteints de DA modérée ou grave. À noter que les résultats d'innocuité ne proviennent que d'une comparaison naïve. Plusieurs limites méthodologiques ont été relevées lors de l'analyse de cette comparaison, dont l'absence d'un comparateur commun, la perte de 80 % de la taille effective de l'échantillon en raison de l'ajustement de toutes les caractéristiques rapportées, ce qui a compromis certaines analyses en introduisant des valeurs aberrantes ainsi que l'incapacité d'ajuster certaines différences de conception telles que la méthode d'attribution en double insu par rapport à la méthode d'attribution à devis ouvert et des différences entre l'utilisation de traitement topique médicamenteux. Chacune de ces limites pourrait avoir une incidence importante sur les estimations et cette comparaison indirecte n'est pas retenue.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit 1 de la Société canadienne de l'eczéma (SCE) et 1 communication commune de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et d'Eczéma Québec.

Les informations soumises proviennent notamment de témoignages et de résultats de sondages remplis par des patients atteints de DA modérée ou grave ainsi que des proches aidants ou soignants. La majorité des répondants sont des adultes atteints de DA et quelques répondants qui sont des proches aidants d'enfants atteints de cette maladie. Certains patients rapportent que cette maladie entraîne des

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).

symptômes incommodants, comme des démangeaisons importantes, de la douleur et de l'inconfort, ce qui nuit à la qualité de vie ainsi qu'au sommeil. Ils mentionnent également que la DA peut influencer négativement sur les interactions sociales, causer de l'absentéisme au travail, empêcher certaines activités physiques et avoir des effets néfastes sur la santé mentale en entraînant notamment de la dépression, de l'anxiété et une faible estime de soi. Par ailleurs, le fardeau de la DA est aussi lourd pour toute la famille.

Les échecs des traitements actuellement offerts peuvent être très frustrants. Certains patients affirment que les traitements topiques médicamenteux ainsi que la photothérapie ne parviennent pas à maîtriser la maladie à long terme. De plus, la photothérapie n'est pas accessible à tous, puisque certains patients vivent en région éloignée. Les traitements systémiques tels que les immunosuppresseurs conventionnels (p. ex. méthotrexate, cyclosporine) et les corticostéroïdes oraux ont une innocuité préoccupante et ne maîtrisent pas complètement les symptômes, tout en ayant certains effets indésirables. Les répondants rapportent également avoir eu des « poussées rebond » après la prise de corticostéroïdes oraux. Quant au dupilumab, agent biologique indiquée pour le traitement de la DA, peu de patients en avait fait l'essai. Toutefois, 1 patient a rapporté une très bonne efficacité avec celui-ci dès la 1^{re} semaine de traitement, mais ce résultat s'est accompagné d'une conjonctivite intense. Les principales attentes des patients et de leurs proches au regard de nouveaux traitements sont l'accès à des traitements efficaces à long terme, qui diminueraient les différents symptômes de la maladie et élimineraient le risque d'infection secondaire tout en ayant une innocuité favorable.

Seule la communication de la SCE rapporte l'expérience de certains patients ayant déjà reçu l'abrocitinib dans le cadre d'un essai clinique. Selon eux, son efficacité a permis une disparition complète ou quasi complète des lésions ainsi qu'une diminution des démangeaisons, des poussées, des infections, de la douleur et de l'inflammation. Ils ont également rapporté une amélioration notamment de leur sommeil, leur humeur et leur concentration au travail, ce qui se traduit par une meilleure qualité de vie. Le mode d'administration du médicament (voie orale) est aussi ressorti comme un avantage en comparaison à la routine complexe et souvent inconfortable des traitements topiques. Bien qu'aucun des patients n'ait éprouvé d'effet indésirable lié au traitement, ces derniers ainsi que leurs proches aidants indiquent qu'ils soupèsent attentivement les risques et les bienfaits de tout médicament. Par ailleurs, un patient ayant pris part à un essai clinique sur l'abrocitinib a rapporté qu'il n'était pas trop préoccupé par les effets indésirables pouvant survenir, car ce médicament avait atténué dramatiquement ses symptômes de DA.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de cliniciens. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Peu d'options sont offertes pour le traitement la DA modérée ou grave. Les traitements topiques médicamenteux demeurent inefficaces chez certains patients et la photothérapie peut présenter des défis pratiques. À cet égard, un clinicien travaillant avec la clientèle pédiatrique a mentionné que bien que les cliniques de photothérapie offrent des heures d'ouverture étendues, l'accès est tout de même limité, notamment en raison de problèmes de logistique (p. ex. besoin d'un parent accompagnateur pour se rendre au rendez-vous). De nombreux patients chez qui ces traitements ont échoué ont besoin d'un médicament systémique pour contrôler la maladie. Les experts rapportent que depuis l'inscription du dupilumab sur les listes, les immunosuppresseurs conventionnels ne sont plus utilisés pour la majorité 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).

leurs patients, et ce, pour la population tant adulte que pédiatrique. Les raisons évoquées sont, entre autres, le profil d'innocuité défavorable de ces derniers comparativement à celui du dupilumab de même que leur efficacité modeste.

D'autres options thérapeutiques sont nécessaires chez certains patients, notamment en raison de l'efficacité sous-optimale du dupilumab ou d'effets indésirables inconfortables, telles les conjonctivites. Afin d'optimiser la prise en charge de la DA modérée ou grave, les cliniciens expriment le besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés, ayant notamment un mécanisme d'action différent.

Chez les adolescents et adultes atteints de DA modérée ou grave dont la maladie n'est pas contrôlée par des traitements topiques médicamenteux, les cliniciens rapportent qu'ils aimeraient avoir accès à l'abrocitinib de la même façon qu'ils ont accès au dupilumab, afin de choisir la meilleure option de traitement systémique en fonction des besoins et du profil de chaque patient. Par exemple, compte tenu de la rapidité d'action des inhibiteurs JAK, certains facteurs (p. ex. prurit impactant le sommeil, détresse psychologique) pourraient inciter les cliniciens à favoriser l'abrocitinib plutôt que le dupilumab. En raison de l'indication de Santé Canada et des mises en garde en lien avec l'innocuité des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs JAK, l'abrocitinib serait toutefois principalement réservé aux patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance au dupilumab.

Selon les cliniciens, la rapidité d'action des inhibiteurs JAK se rapproche de celle des corticostéroïdes oraux, mais avec un meilleur profil d'innocuité et l'absence de « poussées rebond ». Cette caractéristique des inhibiteurs JAK fait qu'ils pourraient éventuellement être utilisés de façon ponctuelle comme traitement de secours, venant ainsi remplacer les corticostéroïdes oraux actuellement utilisés à cette fin. D'ailleurs, les cliniciens travaillant avec la clientèle pédiatrique ont mentionné qu'ils n'utilisaient quasiment plus les corticostéroïdes oraux en raison du profil d'innocuité défavorable.

Quant au choix de la dose de l'abrocitinib, divers scénarios sont envisageables, dont 1 dose initiale de 200 mg chez un patient où une réponse rapide serait souhaitée pour éventuellement diminuer à 100 mg une fois la réponse obtenue ou 1 dose initiale de 100 mg chez des patients présentant un ou des facteurs de risque, avec la possibilité d'augmenter à 200 mg en cas d'échec ou de réponse partielle. Une évaluation au cas par cas serait faite, et ce, dans la population adulte autant que pédiatrique.

Au regard des données cliniques issues des études pivots du programme JADE, l'abrocitinib a démontré son efficacité contre le placebo sur des paramètres d'évaluation et les résultats sont cliniquement significatifs, selon les experts consultés. De plus, l'efficacité ne devrait pas être influencée par l'exposition préalable à des traitements systémiques (p. ex. immunosuppresseurs conventionnels, biologiques) ou par la gravité de la maladie. Mentionnons qu'étant donné que le dupilumab peut mettre davantage de temps à produire son plein effet, les données cliniques à court terme peuvent avantager les inhibiteurs JAK comparativement au dupilumab. Quant aux études les plus représentatives de la pratique clinique, ce sont celles permettant l'utilisation concomitante de traitements topiques médicamenteux (p. ex. JADE COMPARE, JADE TEEN). Selon eux, les traitements systémiques sont toujours accompagnés d'une prescription de traitement topique que le patient utilise au besoin. Un expert mentionne que l'association de traitement entraîne de meilleurs bénéfices cliniques. Quant au profil d'innocuité, les cliniciens estiment qu'il n'est pas préoccupant à court et moyen terme. Ils considèrent que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (nausées et céphalées) sont souvent plus graves avec certains

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).

immunosuppresseurs tels que le méthotrexate. Il demeure que des études à plus long terme ainsi que des données de vie réelle seront nécessaires pour mieux apprécier certains effets indésirables, dont le risque de survenue de cancer. Bien que la dose de 100 mg semble avoir un meilleur profil d'innocuité que celui de la dose de 200 mg, le rapport risque/bénéfice de l'abrocitinib est somme toute favorable, selon les cliniciens. Étant donné que tous les inhibiteurs JAK font l'objet d'une mise en garde et de précautions importantes à prendre (infection grave, cancer, thrombose et manifestation cardiovasculaire grave) dans leur monographie de produit, les cliniciens éviteraient de prescrire l'abrocitinib à ceux présentant un ou des facteurs de risque. Quant à la population pédiatrique, les cliniciens ne sont pas préoccupés par le profil d'innocuité de l'abrocitinib compte tenu du fait que ces patients ne présentent que très peu de facteurs de risque en général. L'historique familial du patient sera pris en compte avant de commencer le traitement et les contrôles sanguins requis seront effectués.

Advenant leur inscription sur les listes, les experts ont mentionné ne pas avoir de préférence entre l'abrocitinib et l'upadacitinib et leur utilisation serait probablement divisée également, et ce, dans la population adulte autant que pédiatrique. Un clinicien a toutefois mentionné que l'innocuité de l'abrocitinib (100 et 200 mg) semble plus rassurante que celle de la plus haute dose d'upadacitinib (30 mg). De plus, chez les patients atteints d'acné, un essai avec l'abrocitinib serait favorisé comparativement à l'upadacitinib, puisque les cas d'acné semblent moins fréquemment rapportés avec celui-ci. Quant à l'efficacité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab, un clinicien mentionne qu'elle semble similaire, mais pas pour le même type de patient. Par ailleurs, le profil d'innocuité de l'abrocitinib est légèrement défavorable comparativement à celui du dupilumab.

En terminant, les cliniciens mentionnent que la voie d'administration de l'abrocitinib pourrait être avantageuse par rapport au dupilumab, notamment pour certains patients ayant la phobie des aiguilles.

Besoin de santé

Les patients atteints de DA modérée ou grave peuvent être traités par des traitements topiques, de la photothérapie et des traitements systémiques. Le dupilumab est le seul traitement systémique biologique à être inscrit sur les listes pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, et les agents immunosuppresseurs oraux ne sont généralement plus utilisés notamment en raison du risque de toxicité. Il existe donc un besoin de nouvelles options efficaces présentant un nouveau mécanisme d'action dont l'innocuité est favorable et l'administration facilitée chez les patients réfractaires ayant eu une réponse inadéquate (inefficacité, intolérance ou contre-indication) à au moins 1 traitement systémique. L'abrocitinib pourrait répondre à ce besoin.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Cibinqo^{MC} pour le traitement d'une forme modérée ou grave de DA chronique chez des patients âgés de 12 ans ou plus.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition du Cibinqo^{MC} et celui de ses principaux comparateurs se trouvent 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).
--

Coût d'acquisition de Cibinqo^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement annuel ^c
Abrocitinib Co. Cibinqo ^{MC}	100 mg ou 200 mg 1 fois par jour	█ \$/100 mg █ \$/200 mg	█ \$ à █ \$
COMPARATEURS			
Azathioprine Co. Versions génériques	2 mg/kg 1 fois par jour	0,24 \$/50 mg ^d	Adolescent : 175 \$ Adulte : 263 \$
Cyclosporine Caps. Versions génériques	3 à 5 mg/kg 1 fois par jour	0,62 \$/10 mg 0,79 \$/25 mg 1,54 \$/50 mg 3,07 \$/100 mg	Adolescent : 1 121 à 2 243 \$ Adulte : 2 241 à 3 364 \$
Dupilumab Sol. Inj. S.C. (seringue préremplie et stylo) Dupixent ^{MC}	<u>Adolescent de 15 à moins de 30 kg :</u> 600 mg (jour 0), puis 300 mg toutes les 4 semaines	938,36 \$/200 mg (175 mg/ml; 1,14 ml) 938,36 \$/300 mg (150 mg/ml; 2 ml)	<u>Adolescent de 15 à moins de 30 kg :</u> Année 1 : 13 137 \$ Année 2 et + : 12 199 \$
	<u>Adolescent de 30 à moins de 60 kg :</u> 400 mg (jour 0), puis 200 mg toutes les 2 semaines		<u>Adolescent de 30 à moins de 60 kg :</u> Année 1 : 25 336 \$ Année 2 et + : 24 397 \$
	<u>Adulte ou adolescent de 60 kg ou plus :</u> 600 mg (jour 0), puis 300 mg toutes les 2 semaines		<u>Adulte ou adolescent de 60 kg ou plus :</u> Année 1 : 25 336 \$ Année 2 et + : 24 397 \$
Méthotrexate Co. Versions génériques	10 à 25 mg (adolescent) ou 15 à 25 mg (adulte) 1 fois par semaine	0,50 \$/2,5 mg ^d 2,71 \$/10 mg	Adolescent : 104 à 260 \$ Adulte : 141 à 260 \$
Mycophénolate mofétil Caps. et Co. Versions génériques	40 mg/kg (adolescent) ou 1 à 3 g (adulte) 1 fois par jour	0,37 \$/Caps. 250 mg ^d 0,74 \$/Co. 500 mg ^d	Adolescent : 1 080 \$ Adulte : 540 à 1 621 \$

Caps : Capsule; Co.: Comprimé; Sol. Inj. S.C. : Solution pour injection sous-cutanée.

a Selon la posologie recommandée dans les monographies de produit ou selon l'usage clinique courant.

b Ces prix proviennent du prix de vente garanti soumis par le fabricant ou de ceux de la *Liste des médicaments* (mars 2023).

c Ce calcul présume une utilisation parfaite des médicaments et exclut le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste. Lorsque la dose est en fonction du poids corporel, une valeur moyenne de 76 kg est retenue pour les adultes et de 55 kg pour les adolescents. Il convient de noter que les doses ont été arrondies à celles permettant une prise amoindrie de comprimés ou de capsules par le patient.

d La mesure du prix le plus bas (PPB) s'applique à l'encadré (même dénomination commune, forme et teneur).

À titre informatif, l'upadacitinib (Rinvoq^{MC}), autre inhibiteur JAK, a fait l'objet d'une recommandation d'inscription par l'INESSS pour le traitement de la DA modérée ou grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus ([INESSS 2022](#)). Au moment de rédaction de cette évaluation, le ministre a sursis à sa décision ([2022-04-13](#)). Toutefois, il pourrait être remboursé, au cas par cas, par la mesure du patient d'exception de la RAMQ au coût d'acquisition annuel variant de 16 859 à █ \$, selon la posologie usuelle et le prix unitaire qui figure sur la liste des médicaments (15 mg) ou le prix soumis (30 mg).

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) de l'abrocitinib comparativement au dupilumab ainsi qu'aux immunosuppresseurs oraux conventionnels, pour le traitement de la DA modérée ou grave insuffisamment contrôlée par un traitement topique médicamenteux chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Cette analyse se base sur un arbre décisionnel de 52 semaines, période au terme de laquelle la réponse au traitement est évaluée, complétée par un modèle de Markov avec 3 états de santé. Elle s'appuie principalement sur les données d'efficacité à court terme provenant d'une MAenR pour la comparaison avec le dupilumab ainsi que d'une comparaison indirecte ajustée par appariement pour la comparaison avec les immunosuppresseurs oraux conventionnels (méthotrexate et cyclosporine). En ce qui concerne les données d'efficacité à long terme, elle repose sur les données qui proviennent des études JADE EXTEND et LIBERTY AD CHRONOS (Blauvelt 2017) pour l'abrocitinib et le dupilumab, respectivement.

Selon l'INESSS, cette analyse ne permet pas d'apprécier l'efficacité de l'abrocitinib en contexte réel de soins. Les comparaisons effectuées et les données cliniques comparatives retenues limitent l'interprétation et la portée des résultats.

En effet, bien que le dupilumab soit une option inscrite sur les listes pour le traitement de la DA modérée ou grave, en raison de l'indication reconnue de Santé Canada pour l'abrocitinib, qui recommande ce traitement pour les patients ayant une DA modérée ou grave réfractaire (soit ceux ayant obtenu une réponse insatisfaisante à d'autres médicaments à action générale), l'usage de l'abrocitinib après l'utilisation du dupilumab semble plus plausible selon les cliniciens consultés. Ainsi, le dupilumab n'est pas considéré comme étant un comparateur adéquat, puisqu'il est attendu que les patients aient déjà reçu le dupilumab avant de commencer l'abrocitinib.

Quant à la comparaison avec les immunosuppresseurs oraux, ces derniers jugés comme étant des comparateurs pertinents, l'INESSS estime que les données cliniques comparatives consultables comportent des limites méthodologiques trop importantes pour en tirer des conclusions. Ainsi, il reconnaît que les résultats générés par le modèle pharmacoéconomique à partir de celles-ci sont hasardeux. Sur cette base, il n'est pas possible de tirer de constat pharmacoéconomique par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels et ainsi de déterminer si le coût plus élevé de l'abrocitinib est justifié. Rappelons que cette impossibilité d'évaluer l'efficacité prévalait également lors de l'évaluation de l'upadacitinib pour cette même indication ([INESSS 2022](#)). De plus, les experts rapportent que depuis l'inscription du dupilumab sur les listes, les immunosuppresseurs conventionnels ne sont plus utilisés chez la majorité de leurs patients, et ce, en ce qui concerne la population tant adulte que pédiatrique. En somme, faute de données cliniques valides, l'INESSS n'est pas en mesure d'évaluer l'efficacité de l'abrocitinib.

Notons toutefois que l'upadacitinib semble présentement remboursé à des patients atteints de la DA modérée ou grave qui ne répondent pas à un traitement systémique par l'entremise de la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Selon l'INESSS, ce traitement pourrait représenter un comparateur direct pertinent à considérer advenant son inscription, puisque l'abrocitinib a le même mécanisme d'action et viendrait, selon toute vraisemblance, se positionner au même endroit dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens que l'upadacitinib. Pour cette raison, et à titre informatif seulement, une analyse de minimisation des coûts est réalisée afin de mettre en parallèle les données économiques de l'abrocitinib

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).

comparativement à celles de l’upadacitinib. Celle-ci repose sur une méta-analyse en réseau effectuée par l’ICER (Atlas 2021) et l’avis des experts consultés, selon lesquels l’efficacité et l’innocuité sont comparables entre ces traitements. Elle se base plus particulièrement sur l’absence d’une différence d’efficacité statistiquement significative entre l’abrocitinib à la dose de 200 mg et l’upadacitinib à la dose de 15 mg, comme précédemment mentionné.

Résultats de l’analyse de minimisation des coûts comparant Cibinqo^{MC} à Rinvoq^{MC} pour le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave, à la suite d’un traitement systémique (INESSS)

Médicament	Coût de traitement annuel ^a
SCÉNARIO DE BASE	
Abrocitinib (200 mg)	■ \$
Upadacitinib (15 mg)	17 339 \$

a Les estimations incluent les coûts d’acquisition du médicament, ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Il en ressort que, sur un horizon temporel d’un an et une perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), le traitement d’un patient par l’abrocitinib, plutôt que par l’upadacitinib, s’accompagne de bénéfices de santé similaires, mais constitue une option comportant un coût supérieur (+■ \$). Pour obtenir un coût équivalent au prix de liste de l’upadacitinib, un prix de vente garanti inférieur d’au moins ■ % doit être appliqué à l’abrocitinib. Notons que l’upadacitinib a fait l’objet d’une entente d’inscription confidentielle pour 2 autres indications (arthrite psoriasique et polyarthrite rhumatoïde).

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 des patients et de leurs aidants est lourd et multifactoriel. La DA peut avoir des effets néfastes pendant toute la vie du patient. Chez l’adulte et l’adolescent, la DA peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie, notamment sur le sommeil, les relations et l’activité physique. La DA est également associée à des taux plus élevés de maladie mentale, notamment la dépression (Ezzedine 2020). Elle peut aussi entraîner de lourdes dépenses entre autres en soins médicaux directs et en manque à gagner (Drucker 2016, Yang 2019). Des adultes ont rapporté avoir manqué des jours de travail ou des activités à cause de la DA. Chez l’adolescent, la DA peut entraîner de l’intimidation de la part des autres, une baisse de l’estime de soi, et de l’absentéisme scolaire. De ce fait, le rendement scolaire peut être négativement affecté. De plus, l’image corporelle revêt une importance particulière chez les adolescents et une apparence altérée (particulièrement au niveau du visage) en raison de la DA peut causer de la détresse dans cette période critique de développement. L’effet de la maladie dans l’adolescence peut se répercuter jusque dans l’âge adulte. En effet, la DA peut notamment conduire à des changements permanents dans la vie de l’adolescent, notamment sur le plan des études ou du choix de carrière et entraîner des séquelles psychologiques à long terme. Par ailleurs, le fardeau imposé par la DA sur la vie de l’adolescent peut également affecter ses parents ou ses proches aidants. Ces derniers peuvent vivre de l’anxiété et la maladie peut affecter négativement le fonctionnement familial (Yang 2019).

Analyse d’impact budgétaire

Une analyse soumise par le fabricant vise à évaluer l’incidence budgétaire de l’inscription de l’abrocitinib sur les listes pour le traitement des personnes âgées de 12 ans ou plus, atteintes de DA modérée ou grave

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).

ayant eu une exposition préalable à un traitement systémique tels un immunosuppresseur conventionnel ou un agent biologique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis des experts consultés. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	261, 298 et 333
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'abrocitinib (sur 3 ans)	■, ■ et ■ %	100 % ^a
Principale provenance de ces parts de marché		
Upadacitinib	■ %	s. o.
Autres traitements systémiques ^b	s. o.	100 %
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	s. o.	Progressive
Proportion d'utilisation de l'abrocitinib aux doses de 100 mg et 200 mg	■ et ■ %	50 et 50 % ^c
Taux annuel d'adhésion au traitement (traitement oral et injections S.C) ^d	■ et ■ %	87,5 %
Coût de traitement ^e	Par année	Par ordonnance
Abrocitinib	■ \$	■ \$
Dupilumab	■ \$	2 098 \$ (en maintien)
Autres traitements systémiques	s. o.	109 \$ ^f
Upadacitinib (15 mg)	■ \$	1 445 \$

S.C. : injection sous-cutanée; s. o. : Sans objet.

- a Parmi les patients ayant fait l'essai du dupilumab, l'INESSS suppose que 100 % recevront l'abrocitinib aux dépens des immunosuppresseurs oraux.
- b Il s'agit des immunosuppresseurs oraux conventionnels, soit la cyclosporine, le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.
- c Selon les experts consultés, la dose de départ utilisée, en pratique, serait vraisemblablement ajustée au cas par cas. Ainsi, une répartition égale a été conservée pour illustrer cette incertitude.
- d Ce taux se base sur l'utilisation du tofacitinib (Pope 2020 et Eichenfield 2020) pour le traitement oral et le dupilumab pour l'injection sous-cutanée. Il est important de préciser que le tofacitinib n'a pas d'indication en DA au Canada. L'INESSS retient un taux annuel d'abandon de 12,5 % calculé à partir de l'étude CHRONOS et retenu lors de son évaluation du dupilumab ([INESSS 2018](#)).
- e Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- f Ce coût prend en compte une utilisation à parts égales des immunosuppresseurs oraux (25 %).

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sont attendues sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription du médicament, et ce, pour le traitement de ■ patients.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet d'estimer adéquatement l'impact budgétaire attendu pour la population ciblée par l'indication demandée. De plus, les hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement sont bien référencées, bon nombre sont jugées plausibles et le choix des comparateurs est somme toute adéquat. Néanmoins, il ne peut adhérer à la totalité des hypothèses formulées et a apporté des modifications. Par ailleurs, l'INESSS a préféré recourir à l'utilisation des données de facturation de la RAMQ et réaliser son propre modèle

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'analyse à partir de celles-ci. Les modifications ayant le plus d'effet sur les résultats sont présentées ci-dessous.

- Population admissible au traitement : Selon les experts consultés, l'abrocitinib serait utilisé à la suite du dupilumab chez des patients qui n'obtiennent pas une amélioration significative souhaitée. Ainsi, les statistiques de facturations de la RAMQ (1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2022) ont été utilisées afin d'estimer le nombre de patients recevant du dupilumab dans les 3 années couvertes par la présente analyse.
- Proportion de patients dont la DA n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique : Dans son analyse, le fabricant propose que ■ % des patients recevant un traitement biologique tel que dupilumab auraient une réponse sous-optimale et donc mettraient fin à leur traitement au profit d'un autre. Toutefois, en se basant sur l'étude clinique JADE EXTEND (Shi 2022), l'INESSS retient plutôt un pourcentage moins élevé (32 %). Cependant, il est important de préciser que ce paramètre est associé à des limites méthodologiques. Cette modification réduit le nombre de patients admissibles à recevoir l'abrocitinib.
- Parts de marché de l'abrocitinib et provenance : Selon le fabricant, les parts de marché de l'abrocitinib proviendraient principalement de personnes qui, autrement, auraient reçu de l'upadacitinib. Comme l'upadacitinib ne comporte pas d'indication reconnue pour le paiement sur la *Liste des médicaments* pour la DA modérée ou grave, l'INESSS estime que l'abrocitinib prendrait ses parts de marché aux immunosuppresseurs oraux conventionnels, étant donné qu'ils sont utilisés en derniers recours en pratique clinique, selon les experts consultés.

L'INESSS constate qu'un grand nombre de patients reçoit l'upadacitinib par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Un second scénario a été réalisé pour tenir compte de ce remboursement, tout en présupant qu'il serait perpétué par la RAMQ au cours des 3 prochaines années pour d'autres patients.

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'inscription de Cibinqo^{MC} sur les listes des médicaments pour les patients âgés de 12 ans ou plus, chez qui la dermatite atopique d'intensité modérée ou grave n'est pas maîtrisée adéquatement par un traitement systémique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	2 621 973 \$	7 832 079 \$	13 715 614 \$	24 169 667 \$
Nombre de personnes	261	558	892	892 ^c
IMPACT NET				
RAMQ ^{a,d}	2 537 095 \$	7 578 541 \$	13 271 615 \$	23 387 251 \$
RAMQ ^e	420 839 \$	1 257 086 \$	2 201 421 \$	3 879 346 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^f			19 501 710 \$
	Scénario supérieur ^g			26 125 401 \$

- 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 de leur 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 3 ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Cette analyse tient en compte du remboursement par la RAMQ de l'upadacitinib par l'entremise de la mesure du patient d'exception. À la suite de son inscription, l'abrocitinib s'approprierait l'ensemble du marché de l'upadacitinib.
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution du nombre de patients admissibles (214, 250 et 286 sur 3 ans).
- g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation du nombre de patients admissibles (276, 344 et 413 sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts d'environ 23 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'abrocitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 892 patients seraient traités au cours de ces années. Lorsque le remboursement par la RAMQ de l'upadacitinib par l'entremise de la mesure du patient d'exception est pris en compte, des coûts d'environ 4 M\$ sur le budget de la RAMQ seraient plutôt à prévoir.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire Cibinqo^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- L'abrocitinib est plus efficace que le placebo à court terme pour réduire la symptomatologie de la DA, notamment pour faire disparaître complètement ou presque les lésions cutanées et réduire le prurit, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un traitement topique médicamenté.
- Le début d'action de l'abrocitinib est observé dès les 1^{res} semaines de traitement et l'efficacité semble se maintenir jusqu'à 48 semaines de traitement.
- Des données exploratoires suggèrent que le passage à l'abrocitinib permet à certains patients chez qui le dupilumab a échoué après 16 semaines de traitement d'atteindre une réponse IGA ou EASI75 après 12 semaines.
- Les résultats d'une méta-analyse en réseau chez des adultes indiquent que l'abrocitinib ne diffère pas du dupilumab en ce qui concerne l'atteinte d'une réponse EASI75 après 16 semaines de traitement. De plus, l'abrocitinib à la dose de 200 mg n'est statistiquement pas différente de l'upadacitinib (15 et 30 mg), tandis que la dose de 100 mg est statistiquement moins efficace que

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'upadacitinib (15 et 30 mg). À noter qu'étant donné que les données d'innocuité ne sont rapportées que de façon descriptive, aucune conclusion ne peut être retenue.

- Les résultats d'une autre méta-analyse chez les adultes comparant l'abrocitinib aux immunosuppresseurs conventionnels ne sont pas retenus en raison des limites méthodologiques et de l'incertitude sur les résultats.
- En raison de l'indication de Santé Canada et des mises en gardes et précautions à prendre en lien avec l'innocuité des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs JAK, l'abrocitinib serait surtout réservé aux patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance au dupilumab.
- Le profil d'innocuité de l'abrocitinib est acceptable à court et moyen terme, et ce, dans la population tant adolescente qu'adulte. Bien que la dose de 200 mg semble avoir un profil d'innocuité défavorable par rapport à celui de la dose de 100 mg, le rapport risque/bénéfice de l'abrocitinib est somme toute favorable, selon les cliniciens. Il demeure que des études à plus long terme ainsi que des données de vie réelle seront nécessaires pour mieux apprécier certains effets indésirables graves.
- Bien qu'exploratoires, les données suggèrent que l'abrocitinib améliore la qualité de vie par rapport au placebo.
- Peu d'options sont actuellement offertes pour le traitement la DA modérée ou grave. L'abrocitinib pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans la population adulte et adolescente atteinte de DA modérée ou grave réfractaire, notamment lorsque le dupilumab est inefficace, non toléré ou contre-indiqué.
- Le coût annuel d'acquisition de l'abrocitinib, à raison de 1 administration quotidienne de 100 mg ou 200 mg, est de ■■■ \$ et ■■■ \$, respectivement. Ces coûts sont plus élevés que ceux des immunosuppresseurs oraux (104 à 3 364 \$), mais moins élevés que celui du dupilumab (24 397 \$).
- En raison des limites des données cliniques comparatives disponibles, l'évaluation de l'efficacité de l'abrocitinib par rapport aux immunosuppresseurs oraux conventionnels n'est pas possible. À titre informatif, l'abrocitinib est d'un coût plus élevé (+■■■ \$) que celui de l'upadacitinib, ce dernier étant remboursé à certains patients par la mesure du patient d'exception de la RAMQ.
- Des coûts d'environ 23 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'abrocitinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 892 patients seraient traités.
- Cependant, lorsque l'on considère que l'abrocitinib pourrait remplacer l'upadacitinib, qui est remboursé dans le cadre de la mesure du patient d'exception de la RAMQ, ce sont plutôt des coûts d'environ 4 M\$ sur 3 ans qui pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ.
- Advenant l'inscription de l'upadacitinib, des coûts d'environ 2 M\$ sur 3 ans pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ lorsque l'on considère que l'abrocitinib et l'upadacitinib se partageraient le marché à parts égales.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **AbbVie Corporation.** Monographie de produit RINVOQ^{MC}. Québec. Août 2022.
- **Atlas SJ, Brouwer E, Fox G, et coll.** JAK inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of atopic dermatitis: effectiveness and value; final evidence report. ICER August 17, 2021. Disponible à: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/Atopic-Dermatitis_Final-Evidence-Report_081721.pdf.
- **Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et coll.** Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018; 73(6): 1284-1293.
- **Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et coll.** Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):324-30.

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).

- **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.
- **Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, et coll.** Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(1):104-12.
- **Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et coll.** Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021;384(12):1101-12.
- **Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et coll.** Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):280-5.
- **Chen TL, Lee LL, Huang HK, et coll.** Association of risk of incident venous thromboembolism with atopic dermatitis and treatment with janus kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022;158(11):1254-61.
- **Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, et coll.** A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):653-9.
- **Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et coll.** Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(6):659-67.
- **Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et coll.** Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: Update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022;158(5):523-32.
- **Drucker AM, Wang AR, Li WQ, et coll.** The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol* 2017;137(1):26-30
- **Eichenfield LF, DiBonaventura M, Xenakis J, et coll.** Costs and Treatment Patterns Among Patients with Atopic Dermatitis Using Advanced Therapies in the United States: Analysis of a Retrospective Claims Database. *Dermatol* 2020;10(4):791-806.
- **Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, et coll.** Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: The JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021;157(10):1165-73.
- **El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et coll.** Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172(3):351-6.
- **European Medicines Agency (EMA)**. 14 octobre 2021. Assessment report, Cibinqo, International non-proprietary name: abrocitinib. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- **Ezzedine K, Shourick J, Merhand S, et coll.** Impact of atopic dermatitis in adolescents and their parents: a french 5 study. *Acta Derm Venereol* 2020;100(17):adv00294.
- **Food and Drug Administration (FDA)**. Janvier 2022. Multi-discipline review. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213871Orig1s000MultidisciplineR.pdf
- **Granlund H, Erkkö P, Remitz A, et coll.** Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81(1):22-7.
- **Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et coll.** Methotrexate versus cyclosporine in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A Phase III randomized noninferiority trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(2):562-69.e3.
- **Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ.** Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):839-46.
- **Munro CS, Levell NJ, Shuster S, et coll.** Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130(3):376-80.
- **Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, et coll.** Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):639-45.
- **Pfizer Canada SRI.** Monographie de produit CIBINQO^{MC}. Québec. Août 2022.

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).

- **Pope J, Bessette L, Jones N, et coll.** Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):568-574.
- **Reich K, De Buin-Weller M, Deleuran M, et coll.** Abrocitinib Efficacy and safety as monotherapy over 48 Weeks: Results from a long-term extension study. 29th European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress (Virtual), 29-31 octobre 2020. D3T03.4C.
- **Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et coll.** Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10290):2169-81.
- **Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et coll.** Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273-82.
- **Sanofi-aventis Canada Inc.** Monographie de produit DUPIXENT^{MC}. Québec. Mars 2022.
- **Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, et coll.** A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):353-9.
- **Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, et coll.** Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol* 2022;87(2):351-58
- **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):417-428.
- **Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et coll.** Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(8):863-73.
- **Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrback K et coll.** Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in adult and adolescent moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35(9):1797-810.
- **Simpson EL.** Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol* 2017 ;7(2):243-248.
- **Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et coll.** Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-66.
- **Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et coll.** Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the Phase II and Phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol* 2021;22(5):693-707.
- **Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, et coll.** Safety of abrocitinib in 3582 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with over 900 patients exposed for almost two years. Affiche #P0362. 31st EADV Congress, 7-10 septembre 2022. [En ligne. Résumé #2851 consulté le 15 mars 2023]. Disponible à : https://drive.google.com/file/d/1RDr_SbOG4g44SoYYP2OHusvT5SsD9Efj/view
- **Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et coll.** Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991;338(8760):137-40.
- **Sutherland G et Dinh T.** Understanding the Gap: A Pan-Canadian Analysis of Prescription Drug Insurance Coverage. The Conference Board of Canada. Dec 2017.
- **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

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).