

RINVOQ^{MC}

Dermatite atopique modérée à grave

Avis transmis au ministre en février 2022

Marque de commerce : Rinvoq

Dénomination commune : Upadacitinib

Fabricant : AbbVie

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 15 mg et 30 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 Rinvoq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée à 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 deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne ou élevée et un inhibiteur de la calcineurine topique;
et
- lorsqu'un traitement de photothérapie de 30 séances ou plus pendant 3 mois n'a pas permis un contrôle optimal de la maladie, à moins que ce traitement soit contre-indiqué, ne soit pas toléré, ne soit pas accessible ou qu'un traitement de 12 séances ou plus pendant 1 mois n'ait pas procuré d'amélioration significative des lésions;
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'upadacitinib sont données à raison d'une dose maximale quotidienne de 30 mg.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de la tyrosine kinase JAK 1. Il bloque la phosphorylation et l'activation des médiateurs intracellulaires qui interviennent dans les réponses immunitaires et inflammatoires en cause dans la pathophysiologie de la DA. L'upadacitinib s'administre

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).

par voie orale, avec ou sans corticostéroïdes topiques. Il est notamment indiqué pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de DA modérée à grave réfractaire dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement à action générale ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé. Chez les patients âgés de 18 à 64 ans, la posologie initiale recommandée est de 15 mg une fois par jour, mais en l'absence d'une réponse satisfaisante, la posologie pourrait être augmentée à 30 mg une fois par jour. De plus, chez certains sujets présentant une forme grave de la maladie, une posologie initiale de 30 mg une fois par jour pourrait être appropriée. Selon la monographie de produit, « il faut tenir compte du rapport risques-bienfaits associé à Rinvoq^{MC} à 30 mg avant son utilisation ». Quant aux adolescents et aux personnes âgées de plus de 65 ans, seule la posologie de 15 mg une fois par jour est recommandée.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Rinvoq^{MC} par l'INESSS pour cette indication, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

À titre informatif, une recommandation d'inscription selon certaines conditions a été transmise au ministre en février 2020 et en août 2021 concernant l'inscription de Rinvoq^{MC} pour le traitement des personnes présentant une polyarthrite rhumatoïde ou de l'arthrite psoriasique, respectivement. Les décisions du ministre sont toutefois en sursis.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La DA, aussi communément appelée eczéma, peut débuter à tout âge, mais elle survient habituellement dans les premiers mois de vie. Elle peut persister chez l'adulte et la prévalence chez ces derniers varie de 2,1 à 4,9 %, selon les pays (Barbarot 2018). Au Canada, la prévalence globale de la DA estimée sur 1 an est de 9 à 15,8 % chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (Silverberg 2021a, Wang 2010) et 3,5 % chez les adultes (Barbarot). La forme grave de la maladie représente une faible proportion des patients, avec une prévalence qui varie selon l'échelle d'évaluation utilisée et la région géographique (Barbarot, Silverberg).

La DA est une maladie chronique inflammatoire et hétérogène, qui se caractérise par des éruptions cutanées rouges et prurigineuses ainsi que de la xérose. Des lésions formant des vésicules parfois suintantes, des croûtes ou des fissures peuvent être présentes. La DA suit un cours variable, évoluant par poussées durant lesquelles certaines personnes ont des symptômes plus ou moins fréquents en alternance avec des périodes de rémission, alors que d'autres ne connaissent pas de période de rémission (Weinstein 2020). La gravité de la maladie est déterminée, entre autres, selon la sévérité des lésions, la surface corporelle atteinte, l'intensité du prurit et l'effet de la maladie sur la qualité de vie. La DA, surtout si elle est grave, peut causer notamment de l'insomnie, nuire aux relations interpersonnelles en plus de pouvoir causer des problèmes d'ordre psychologique.

Les traitements utilisés ont pour but de réduire les symptômes de dermatite et de prurit, de même que de diminuer les poussées. La prise en charge de cette condition repose sur l'emploi de mesures non pharmacologiques (p. ex., l'évitement d'irritants et l'application d'émollients) ainsi que sur l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine. Chez les personnes qui ne répondent

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).
--

pas aux traitements topiques, la photothérapie peut être utilisée. De plus, les corticostéroïdes oraux (comme la prednisone) et les immunosuppresseurs conventionnels, comme la cyclosporine ou le méthotrexate, peuvent être envisagés. Toutefois, bien que ces derniers soient inscrits à la section régulière des listes, ils ne sont pas approuvés pour cette indication, au Canada. De plus, ils peuvent entraîner des effets indésirables graves et nécessiter des suivis particuliers. Quant au dupilumab (Dupixent^{MC}), un anticorps monoclonal inhibant les interleukines 4 et 13, il est le seul traitement systémique biologique actuellement inscrit sur les listes pour le traitement des personnes qui ne répondent pas aux traitements topiques et à la photothérapie, selon certaines conditions.

Besoin de santé

Les options pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients qui ne répondent pas aux traitements topiques sont limitées, et la photothérapie peut présenter des défis pratiques. Parmi les traitements systémiques utilisés, les immunosuppresseurs offrent généralement des résultats modestes tout en pouvant être associés à des effets indésirables significatifs, et les corticostéroïdes oraux ne sont utilisés que pendant une courte période en raison de leur profil d'innocuité défavorable. Quant au dupilumab, c'est le seul traitement systémique actuellement disponible ayant une indication pour le traitement de la DA. Cependant, certaines personnes peuvent ne pas y répondre, répondre de façon sous-optimale ou présenter des effets indésirables (p. ex., des conjonctivites) qui nécessitent l'arrêt du traitement. Il existe donc un besoin pour 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 un traitement systémique.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude AD Up (Reich 2021), complétée par des données de prolongation (Silverberg 2021b), est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié les études MEASURE Up 1 et 2 (Guttman-Yassky 2021), Heads Up (Blauvelt 2021a), ainsi que leurs données à long terme présentées sous forme d'affiche (Blauvelt 2021b, Simpson 2021) ou de données non publiées. Une méta-analyse en réseau non publiée soumise par le fabricant ainsi qu'une méta-analyse publiée, effectuée par l'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER; Atlas 2021), ont également été évaluées.

Étude AD Up

Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, d'une durée de 16 semaines. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib en combinaison avec des corticostéroïdes topiques. Il a été réalisé sur 901 patients âgés de 12 ans ou plus atteints de DA modérée à grave. Pour être admis, ils devaient avoir un diagnostic de DA chronique depuis au moins 3 ans, un score d'au moins 16 points sur l'échelle d'évaluation de la sévérité de la DA, soit l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI), une atteinte de 10 % ou plus de leur surface corporelle, un score de 4 points ou plus à l'échelle WP-NRS (*Worst Pruritus Numeric Rating Scale*) pour leur pire prurit et un score de 3 points ou plus à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (*validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis*, vIGA-AD). De plus, pour être inclus, les patients devaient avoir eu une réponse inadéquate (ou une contre-indication) à un traitement topique ou avoir reçu un traitement systémique pour le contrôle de la DA au cours des 6 derniers mois. Toutefois, les patients ayant déjà reçu du dupilumab étaient exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par

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).
--

stratification selon le score vIGA-AD (3 ou 4), l'âge (12 à 17 ans, ou 18 ans ou plus) et la région géographique. Les sujets ont été répartis pour recevoir, par voie orale (une fois par jour) et pendant 16 semaines, de l'upadacitinib à la dose de 15 ou 30 mg ou un placebo, et ce, en combinaison avec un corticostéroïde topique de puissance moyenne.

Les sujets n'atteignant pas une amélioration d'au moins 50 % du score EASI pouvaient recevoir un traitement de secours. Dans ce cas, ils étaient exclus de l'étude et considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

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

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse à l'échelle vIGA-AD, définie par la disparition complète ou quasi complète des lésions (score de 0 ou 1, respectivement) et par une amélioration de 2 points ou plus à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale ;
- la proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI75, définie par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale.

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, 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 AD Up (Reich 2021)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	Upadacitinib, 15 mg ^a + CST (n = 300)	Upadacitinib, 30 mg ^b + CST (n = 297)	Placebo + CST (n = 304)
CO-PARAMÈTRES D'ÉVALUATION PRINCIPAUX			
Réponse vIGA-AD ^{c,d}	39,6 %	58,6 %	10,9 %
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	28,5 % (22,1 à 34,9 %); p < 0,0001 ^e	47,6 % (41,1 à 54,0 %); p < 0,0001 ^e	
Réponse EASI75 ^{c,f}	64,6 %	77,1 %	26,4 %
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	38,1 % (30,8 à 45,4 %); p < 0,0001 ^e	50,6 % (43,8 à 57,4 %); p < 0,0001 ^e	
PARAMÈTRE SECONDAIRE CLÉ PERTINENT			
Amélioration ≥ 4 points à l'échelle WP-NRS pour le pire prurit ^{c,g}	51,7 %	63,9 %	15,0 %
Différence c. placebo (IC95 %), valeur p	36,8 % (29,7 à 43,8 %); p < 0,0001 ^e	48,8 % (41,9 à 55,7 %); p < 0,0001 ^e	

c. : Contre; CST : Corticostéroïdes topiques; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Les patients ont reçu 15 mg d'upadacitinib par voie orale une fois par jour en ajout à un CST de puissance moyenne.

b Les patients ont reçu 30 mg d'upadacitinib par voie orale une fois par jour en ajout à un CST de puissance moyenne.

c Résultats exprimés en proportion de patients.

d Le *validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) 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 d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

e Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison du placebo.

f L'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) est une échelle d'évaluation de la gravité des lésions et de la surface corporelle atteinte, dont le score varie de 0 à 72. La réponse EASI75 correspond à une amélioration d'au moins 75 % de ce score.

g Le *Worst Pruritus Numeric Rating Scale* (WP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique qui évalue l'intensité du prurit sur une échelle de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), tel que rapportée par le patient.

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.
- Le nombre de patients inclus est suffisant et il y a un faible taux d'attrition.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon des éléments cliniquement pertinents. Bien que l'exposition antérieure à un traitement systémique aurait été un autre facteur de stratification pertinent, la proportion de patients en ayant reçu un est relativement similaire entre les groupes, ce qui est rassurant. 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.
- Les paramètres d'évaluation choisis sont considérés comme cliniquement pertinents.
- Le plan statistique est jugé approprié.

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

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

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. À l'inclusion, près de 53 % des patients avaient un score vIGA-AD de 4 points. En moyenne, le score EASI était de 29 points et environ 50 % de la surface corporelle des patients était atteinte. Plus de la moitié des patients (52 à 58 % selon les groupes) avaient déjà reçu un traitement systémique antérieur. Cette proportion est considérée comme inférieure à ce qui serait vu en pratique clinique, en raison de l'indication octroyée par Santé Canada pour l'upadacitinib.
- Bien que les adolescents représentent seulement 13 % de la population globale, les experts jugent cette proportion représentative de celle observée en clinique.
- Pour être inclus dans l'étude, les patients pouvaient avoir reçu un traitement systémique pour le contrôle de la DA. L'usage antérieur de dupilumab figurait toutefois comme un critère d'exclusion, possiblement en raison du fait que ce médicament n'était pas approuvé ou accessible dans plusieurs pays ou territoires au moment de la réalisation de l'étude AD Up. Or, les experts mentionnent que les patients ayant eu un échec ou une intolérance au dupilumab sont les plus susceptibles de recevoir l'upadacitinib, au Québec.
- La population étudiée représente globalement la population québécoise atteinte de DA modérée à grave.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, les experts sont d'avis que l'utilisation d'un placebo est appropriée, notamment puisque plus d'un quart des sujets avaient déjà reçu un immunosuppresseur systémique.
- L'évaluation de l'upadacitinib en combinaison avec un corticostéroïde topique utilisé selon le besoin de la personne atteinte est pertinente puisque cela est représentatif de la façon dont il serait utilisé en pratique clinique.
- Puisque la monographie de produit préconise l'usage de la plus petite dose d'upadacitinib en premier lieu et que la dose de 30 mg n'est pas recommandée chez la population adolescente et les patients âgés de 65 ans ou plus, la portée de certains résultats d'efficacité et d'innocuité pourrait être limitée. Les experts sont toutefois d'avis que les résultats du groupe de patients recevant la dose de 30 mg peuvent être considérés.

Les résultats démontrent qu'à 16 semaines, une plus grande proportion de sujets ayant reçu l'upadacitinib ont atteint la réponse vIGA-AD comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Ces résultats sont considérés cliniquement significatifs. Les mêmes constats sont retenus concernant les paramètres d'évaluation portant sur l'atteinte de la réponse EASI75 et le soulagement du prurit, ce dernier étant mesuré par une amélioration d'au moins 4 points à l'échelle WP-NRS. Bien que les paramètres d'évaluation de la qualité de vie, soient le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) et le *Children's Dermatology Life Quality Index* (cDLQI), n'aient pas été ajustés pour contrôler la multiplicité des analyses et que leurs résultats soient exploratoires, les scores sont en faveur de l'upadacitinib. Cependant, les experts mentionnent que l'évaluation de la qualité de vie ne devrait pas s'appuyer seulement sur le résultat de ces échelles, mais également sur celui d'autres paramètres tel le prurit. Bien qu'aucune comparaison formelle entre les 2 doses d'upadacitinib n'ait été effectuée, la dose de 30 mg semble plus efficace que celle de 15 mg quant aux réponses vIGA-AD, EASI75 et WP-NRS. Par ailleurs, une plus faible proportion de personnes atteintes ayant reçu l'upadacitinib (5 % des patients pour chacune des 2 doses) a nécessité au moins un traitement de secours comparativement à ceux ayant reçu le placebo (26 %), ce qui corrobore l'efficacité de l'upadacitinib. En raison de l'ensemble des données, l'upadacitinib est jugé cliniquement plus efficace que 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).

Par ailleurs, des analyses de sous-groupes selon l'âge (12 à 17 ans ou 18 ans ou plus), l'usage ou non de traitements systémiques antérieurs ou la sévérité de la DA (score vIGA-AD de 3 ou 4), ont notamment été réalisées. Toutefois, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustements pour la multiplicité des analyses, l'analyse statistique est de nature exploratoire. L'efficacité de chacune des 2 doses d'upadacitinib semble comparable dans tous les sous-groupes étudiés. Les résultats suggèrent notamment que l'efficacité de l'upadacitinib chez les personnes ayant déjà été exposés à un traitement systémique antérieur est semblable à celle observée chez des patients n'en ayant jamais reçu. Bien qu'il soit déploré que l'usage antérieur du dupilumab soit un critère d'exclusion, les experts considèrent que rien ne laisse présager d'une efficacité différentielle de l'upadacitinib utilisé chez des sujets ayant déjà reçu le dupilumab.

Pour ce qui est de la phase de prolongation (Silverberg 2021b), les patients qui ont reçu le placebo ont été répartis à nouveau à la semaine 16 pour recevoir quotidiennement l'upadacitinib, 15 ou 30 mg par voie orale, en combinaison avec un corticostéroïde topique de puissance moyenne. Les résultats à 52 semaines montrent que l'effet de l'upadacitinib, aux doses de 15 et 30 mg, et observé à la semaine 16, semble se maintenir jusqu'à la semaine 52, et ce, pour les réponses vIGA-AD, EASI75 et l'amélioration du score WP-NRS. Cependant, l'interprétation de ces résultats est limitée par l'absence de comparateur.

Études MEASURE Up 1 et MEASURE Up 2

Il s'agit de 2 essais au devis identique de phase III multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo qui ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib en monothérapie chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de DA modérée à grave. Les critères d'inclusion, d'exclusion et de stratification étaient similaires à ceux de l'étude AD Up. Les sujets ont été répartis en 3 groupes pour recevoir quotidiennement, par voie orale et pendant 16 semaines, l'upadacitinib à la dose de 15 ou 30 mg, ou un placebo.

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

- la proportion de patients ayant obtenu une réponse à l'échelle vIGA-AD à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale;
- la proportion de patients qui ont eu une réponse EASI75 à la semaine 16 par rapport à la valeur initiale.

Les personnes qui utilisaient un traitement de secours étaient considérées comme des sujets non répondants. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés. Le tableau qui suit fournit les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter.

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 des études MEASURE Up 1 et MEASURE Up 2 (Guttman-Yassky 2021)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	Upadacitinib 15 mg (n = 281)	Upadacitinib 30 mg (n = 285)	Placebo (n = 281)	Upadacitinib 15 mg (n = 276)	Upadacitinib 30 mg (n = 282)	Placebo (n = 278)
Réponse vIGA-AD ^{a,b}	48,1 %	62,0 %	8,4 %	38,8 %	52,0 %	4,7 %
Différence c. placebo (IC95 %) valeur p	39,8 % (33,2 à 46,4 %); p < 0,0001 ^c	53,6 % (47,2 à 60,0 %); p < 0,0001 ^c		34,0 % (27,8 à 40,2 %); p < 0,0001 ^c	47,4 % (41,0 à 53,7 %); p < 0,0001 ^c	
Réponse EASI75 ^{a,d}	69,6 %	79,7 %	16,3 %	60,1 %	72,9 %	13,3 %
Différence c. placebo (IC95 %) valeur p	53,3 % (46,4 à 60,2 %); p < 0,0001 ^c	63,4 % (57,1 à 69,8 %); p < 0,0001 ^c		46,9 % (39,9 à 53,9 %); p < 0,0001 ^c	59,6 % (53,1 à 66,2 %); p < 0,0001 ^c	

c. : Contre; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Résultats exprimés en proportion de patients.

b Le *validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) 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 d'une amélioration de 2 points ou plus par rapport à la valeur initiale.

c Toutes les valeurs p rapportées sont exprimées en comparaison du placebo.

d 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.

Il s'agit d'études ayant un devis similaire à celui de l'étude AD Up. Ainsi, les éléments clés relevés précédemment sont les mêmes, hormis le suivant :

- Les patients qui avaient recours à une thérapie de secours, incluant des traitements topiques de puissance élevée, étaient considérés comme non répondants. Or, cette approche n'est pas représentative de la pratique clinique, puisque l'upadacitinib ne serait pas utilisé exclusivement en monothérapie, mais également en combinaison avec des traitement topiques.

Les résultats montrent qu'à 16 semaines, l'upadacitinib, aux doses de 15 et 30 mg, est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-élimination des lésions ainsi que pour l'atteinte d'une réponse EASI75. Il en est de même concernant le soulagement du prurit, mesuré par une amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle WP-NRS.

Par ailleurs, des analyses exploratoires de sous-groupes selon l'usage ou non de traitements systémiques antérieurs ont été réalisées. L'efficacité de chacune des 2 doses d'upadacitinib semble comparable quelle que soit l'exposition antérieure des 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).

Pour ce qui est de la phase de prolongation (Simpson 2021), les patients qui ont reçu le placebo pendant 16 semaines ont été répartis à nouveau pour recevoir quotidiennement l'upadacitinib 15 ou 30 mg, jusqu'à la semaine 52. Sur cette base, puisqu'il n'y avait plus de groupe placebo comme comparateur, l'interprétation des résultats de cette phase est limitée. Toutefois, à 52 semaines, les scores EASI75 et vIGA-AD obtenus chez les patients recevant 15 ou 30 mg d'upadacitinib suggèrent que l'efficacité semble se maintenir dans le temps.

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité obtenus avec l'upadacitinib en monothérapie lors des essais MEASURE Up 1 et 2 corroborent ceux obtenus avec l'upadacitinib en combinaison avec des corticostéroïdes topiques lors de l'étude AD Up.

Étude Heads Up

Il s'agit d'un essai de phase IIIb multicentrique, à répartition aléatoire, avec comparateur actif, à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à celles du dupilumab, tous deux en monothérapie. Il a été réalisé sur 692 sujets âgés de 18 à 75 ans atteints de DA modérée à grave. Le reste des critères d'inclusion et d'exclusion sont similaires à ceux de l'étude AD Up. L'étude comporte une période initiale et une période de prolongation. Pour ce qui est de la période initiale d'une durée de 24 semaines, les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir l'un des traitements suivants :

- l'upadacitinib, 30 mg, tous les jours, par voie orale ;
- le dupilumab, 600 mg à la semaine 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée.

Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant obtenu une réponse EASI75 à la semaine 16. Les patients qui utilisaient une thérapie de secours, y compris des médicaments topiques ou systémiques, étaient considérés comme des sujets non répondants. Une analyse statistique hiérarchique est réalisée pour les paramètres d'évaluation principaux et secondaires clés. Le tableau suivant présente les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter.

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 Heads Up (Blauvelt 2021a)

Paramètre d'évaluation (à la semaine 16)	Upadacitinib 30 mg ^a (n = 348)	Dupilumab 300 mg ^b (n = 344)	Différence et valeur p
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL			
Réponse EASI75 ^{c,d} (IC95 %)	71,0 % (66,2 à 75,8 %)	61,1 % (55,9 à 66,2 %)	10 % p = 0,006
PARAMÈTRE SECONDAIRE CLÉ PERTINENT			
Amélioration ≥ 4 points à échelle WP-NRS ^{c,e} (IC95 %)	55,3 % (49,9 à 60,5 %)	35,7 % (30,7 à 41,0 %)	19,3 % p < 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

- a Les patients ont reçu 30 mg d'upadacitinib par voie orale tous les jours.
- b Les patients ont reçu par voie sous-cutanée 300 mg de dupilumab toutes les 2 semaines, après une dose initiale de 600 mg.
- c Résultats exprimés en proportion de patients.
- d 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.
- e Le *Worst Pruritus Numeric Rating Scale* (WP-NRS) est une échelle d'évaluation numérique qui évalue l'intensité du prurit sur une échelle de 0 (absence de prurit) à 10 (pire prurit imaginable), tel que rapportée par le patient.

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 nombre de patients inclus est satisfaisant et la répartition aléatoire est adéquate. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo.
- 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 caractéristiques de base des patients sont somme toute bien détaillées. Cependant, bien qu'environ 5 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, la dose d'upadacitinib étudiée (30 mg) n'est pas recommandée dans la monographie de produit pour cette population.
- Cette étude compare l'upadacitinib au dupilumab, en monothérapie. Or, l'usage concomitant des corticostéroïdes topiques est davantage représentatif de la pratique clinique. Cependant, les études AD Up et MEASURE Up 1 et 2 ont été réalisées en combinaison avec des corticostéroïdes topiques ou en monothérapie, respectivement, et montrent des résultats semblables quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'upadacitinib.
- Le choix de la dose de 30 mg d'upadacitinib est déploré puisqu'elle ne correspond pas à celle recommandée pour la majorité des patients. Selon la monographie de produit et les experts consultés, la dose de 30 mg d'upadacitinib ne serait destinée qu'aux patients âgés de 18 à 64 ans recevant déjà une dose de 15 mg et ayant besoin d'une efficacité supplémentaire temporaire, pendant une période de poussée de la DA ainsi qu'à ceux présentant une forme grave de la maladie chez qui une posologie initiale de 30 mg une fois par jour pourrait être appropriée. Ainsi, la portée de certains de ces résultats d'efficacité et d'innocuité est limitée.

Les résultats obtenus après 16 semaines de traitement montrent que l'upadacitinib, à la dose de 30 mg, est plus efficace que le dupilumab pour permettre l'atteinte d'une réponse EASI75 chez des adultes atteints de DA modérée à grave. Il en va de même pour l'amélioration du score WP-NRS. Bien que ces

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

résultats soient statistiquement significatifs, les experts mentionnent que leur portée est limitée puisqu'ils ne représentent pas la pratique clinique, principalement en raison de la dose d'upadacitinib utilisée.

L'INESSS a apprécié les données intermédiaires à 16 semaines de la phase de prolongation de 52 semaines (Blauvelt 2021b). Pendant cette période, tous les patients ont reçu quotidiennement 30 mg d'upadacitinib. Les résultats montrent que l'efficacité se maintient dans le temps pour le groupe de sujets l'ayant reçu pendant la 1^{re} phase de l'étude. De plus, une poursuite de l'efficacité en ce qui concerne la réponse EASI75 et l'amélioration du prurit a été montrée chez le groupe de patient qui avaient répondu au dupilumab et qui ont transféré vers l'upadacitinib à la semaine 16. Bien que cela découle d'une comparaison naïve entre l'efficacité de l'upadacitinib aux doses de 15 et 30 mg, les cliniciens sont d'avis qu'en pratique aucune efficacité différentielle n'est attendue avec la dose de 15 mg d'upadacitinib par rapport à celle de 30 mg. Par ailleurs, ils rappellent que les patients qui nécessitent un autre traitement après le dupilumab sont des patients qui n'y répondent pas ou ne le tolèrent pas, ce qui est contraire au devis de l'étude où seuls les patients ayant répondu et toléré le dupilumab ont transféré vers l'upadacitinib.

Innocuité

À travers les études, la proportion de patients ayant eu au moins un effet indésirable est somme toute comparable entre les groupes recevant 15 mg d'upadacitinib et le placebo, et plus élevée pour les patients recevant l'upadacitinib 30 mg. La majorité des effets indésirables est d'intensité légère à modérée et les plus fréquemment rapportés par l'ensemble des patients recevant l'upadacitinib à 15 ou 30 mg comparativement à ceux recevant le placebo sont notamment l'acné (7 à 13 %, 14 à 17 % et 2 %, respectivement), les nasopharyngites (6 à 12 %, 6 à 13 % et 5 à 11 %, respectivement) et les augmentations de la créatine phosphokinase plasmatique (3 à 6 %, 4 à 6 % et 2 à 3 %, respectivement). En ce qui a trait aux effets indésirables graves, ceux-ci étaient rares (moins de 1 % des patients). Les données d'innocuité étaient similaires à travers les différents sous-groupes analysés, tels que celui des patients ayant reçu des traitements systémiques antérieurs ou encore celui de la population adolescente. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison formelle entre les 2 doses d'upadacitinib, celle de 15 mg semble avoir un meilleur profil d'innocuité.

Au cours des différentes études évaluées, moins de 5 % des patients recevant de l'upadacitinib ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Davantage d'abandons sont survenus dans les groupes recevant le placebo (7 à 14 % des patients, selon l'étude). Par ailleurs, peu de patients ayant reçu de l'upadacitinib ont abandonné leur traitement en raison d'un manque d'efficacité.

Données d'innocuité après la commercialisation

Bien qu'aucune infection à la tuberculose, et qu'aucun lymphome, événement cardiovasculaire majeur ou événement thromboembolique ne soient survenus au cours des différentes études analysées, ces effets indésirables rares et graves ont été observés durant les suivis après la commercialisation d'autres inhibiteurs de JAK. Ce signal d'innocuité a été relevé par la Food and Drug Administration (FDA) durant le suivi après la commercialisation du tofacitinib (Xeljanz^{MC}), utilisé notamment pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de la colite ulcéreuse, aux États-Unis. En effet, l'étude ORAL Surveillance (Ytterberg 2022), réalisée sur plus de 4 000 patients âgés de 50 ans ou plus, atteints d'arthrite rhumatoïde et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, rapporte un profil d'innocuité

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).

défavorable du tofacitinib comparativement à celui d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF α), utilisés pour cette pathologie (adalimumab et étanercept). Les données suggèrent notamment que le taux d'incidence de certains cancers et d'événements cardiovasculaires majeurs est numériquement supérieur chez les patients ayant reçu du tofacitinib, comparativement aux patients ayant reçu un anti-TNF α . De plus, parmi les effets indésirables d'intérêt, le taux d'incidence d'événements thromboemboliques est numériquement plus élevé chez les patients ayant reçu du tofacitinib comparativement à ceux ayant reçu un anti-TNF α . Ainsi, en raison d'un effet de classe, certaines agences réglementaires ont procédé à une mise à jour de l'encadré sur les mises en garde et précautions importantes de la monographie de produit de plusieurs inhibiteurs de JAK, portant notamment sur les infections graves, les cancers et les thromboses. Concernant l'upadacitinib, la monographie de produit recommande aux cliniciens d'utiliser la plus petite dose (soit 15 mg) et de peser les risques et les bienfaits du traitement pour certains patients plus à risque (p. ex., les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et les sujets âgés).

Il est à noter que bien que les études analysées pour l'upadacitinib en DA soient à court terme, la fréquence des effets indésirables d'intérêt est globalement semblable entre les groupes. Un événement de thrombose artérielle (AD Up) et un événement de thrombose veineuse (MEASURE Up 2) ont été observés ; toutefois, les deux sont survenus chez une personne qui a reçu le placebo. En dépit de l'exclusion des patients ayant des risques cardiovasculaires dans les différentes études évaluées, certains des patients inclus correspondent à ceux de l'étude ORAL Surveillance (Ytterberg), identifiés comme patients étant plus à risque d'effets indésirables (p. ex., les patients âgés de plus de 65 ans). Les experts jugent rassurantes les données d'innocuité issues des études pivots portant sur l'upadacitinib en DA. Un suivi de l'innocuité à plus long terme, lorsque pris dans un contexte de vie réelle, permettra toutefois de le confirmer.

Méta-analyses en réseau

L'INESSS a considéré pour les présents travaux la méta-analyse en réseau effectuée par l'ICER (Atlas) pour les présents travaux. Celle-ci a notamment pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib aux doses de 15 et 30 mg à celles d'autres médicaments systémiques utilisés pour le traitement de la DA. Les paramètres analysés incluent, entre autres, les réponses EASI50, 75 et 90 ainsi que la réponse IGA à la semaine 16. Diverses analyses ont été effectuées ; celle retenue pour la présente évaluation porte sur la comparaison des différents traitements, en combinaison avec des corticostéroïdes topiques, chez des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de DA modérée à grave. Elle inclut notamment les études MEASURE Up 1, MEASURE Up 2, AD Up et Heads Up portant sur l'upadacitinib et l'étude CHRONOS (Blauvelt 2017) portant sur le dupilumab.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La stratégie de recherche est bien détaillée et le choix des études incluses est approprié.
- Le type d'analyse utilisé de même que les paramètres d'efficacité choisis sont adéquats. Ces derniers incluent notamment la réponse EASI75, qui est le paramètre considéré comme étant le plus pertinent.
- Des caractéristiques de base des patients sont manquantes dans certaines des études, dont la durée de la maladie et l'usage antérieur d'agents systémiques ou topiques.
- Certaines sources d'hétérogénéité pouvant entraîner de l'incertitude sur les résultats ont été répertoriées, principalement concernant les caractéristiques de base des patients. Il s'agit, entre

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).

autres, du score EASI, du pourcentage de la surface corporelle atteinte, du score DLQI ainsi que de la gravité de la maladie.

- Parmi les comparateurs, seul le dupilumab est d'intérêt puisque les autres traitements ne sont actuellement pas inscrits sur les listes des médicaments.
- La comparaison de l'innocuité est seulement présentée de façon descriptive, ce qui est déploré.

Les résultats indiquent qu'une plus grande proportion de patients ayant reçu l'upadacitinib aux doses de 15 et 30 mg atteint une réponse EASI75 après 16 semaines de traitement, comparativement aux patients ayant reçu le dupilumab. Cependant, bien que les résultats d'efficacité obtenus avec la dose de 15 mg d'upadacitinib comparativement à la dose de 300 mg de dupilumab soient numériquement supérieurs, ils ne sont pas statistiquement significatifs. Ils laissent tout de même présumer que l'efficacité serait au moins similaire. Pour ce qui est de l'innocuité comparative, la méta-analyse en réseau ne permet pas de déterminer celle de l'upadacitinib comparativement au dupilumab.

Mentionnons que le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée réalisée par Leoncini et son collaborateur ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'upadacitinib à celles du dupilumab dans le traitement de la DA modérée à grave. Réalisée chez des patients ayant reçu au préalable un traitement avec de la cyclosporine, il a été jugé que cette analyse apportait peu pour l'évaluation du dossier.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications d'associations de patients, soit une de l'Alliance canadienne des patients en dermatologie et d'Eczéma Québec ainsi qu'une de la Société canadienne de l'eczéma.

Les informations soumises proviennent notamment de témoignages et de résultats de sondages remplis par des personnes atteintes de DA modérée à grave, des proches aidants ou des soignants. Certaines personnes atteintes de DA rapportent que cette maladie entraîne des 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. De plus, ils mentionnent que la DA peut influencer négativement sur les interactions sociales, causer de l'absentéisme au travail 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, certaines personnes affirment que les traitements topiques ne parviennent pas à maîtriser la maladie, alors que les traitements systémiques, tels que les corticostéroïdes oraux, ont une innocuité préoccupante. En outre, certaines affirment que la photothérapie n'est pas accessible, car ils vivent en région éloignée. Les patients veulent avoir 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.

Il est mentionné que certains sujets âgés de 12 ans ou plus ont déjà reçu l'upadacitinib dans le cadre d'un essai clinique. Selon ces patients, et les parents ou proches aidants, son efficacité a permis une disparition complète ou quasi complète des lésions. Ils ont également rapporté une diminution des démangeaisons, de la douleur, de l'inflammation ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie. Certains d'entre eux rapportent des effets indésirables, tels qu'un gain pondéral, de légers maux de tête

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).
--

et une photosensibilité, alors que d'autres n'en ont ressenti aucun. Bien qu'ils soient conscients des effets indésirables potentiels de l'upadacitinib, certains patients (et parents ou proches aidants) se disent prêts à accepter ce risque.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS a reçu 2 communications de cliniciens. Il est à noter que certains cliniciens ont divulgué des conflits d'intérêts potentiels en lien avec cette évaluation, puisqu'ils ont agi notamment à titre de consultant ou de conférencier pour le fabricant qui commercialise l'upadacitinib. Les éléments mentionnés dans la présente perspective proviennent aussi de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens rapportent que la DA modérée à grave est invalidante. Le prurit peut être très inconfortable et les lésions, inconfortables, voire douloureuses. La maladie peut nuire de façon importante à la qualité de vie, à la productivité au travail, aux relations interpersonnelles, au sommeil ainsi qu'à la santé physique et psychologique. Ils mentionnent que, contrairement au psoriasis, peu d'options sont disponibles pour traiter la DA. En effet, les traitements topiques demeurent inefficaces pour certains sujets, la photothérapie est souvent difficilement accessible et les immunosuppresseurs systémiques peuvent être mal tolérés.

La qualité de vie de nombreuses personnes atteintes a grandement été améliorée avec l'arrivée du dupilumab, seul traitement biologique actuellement inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la DA modérée à grave. Toutefois, une autre option thérapeutique doit parfois être envisagée pour certaines, en raison d'une efficacité sous-optimale ou d'effets indésirables, notamment des conjonctivites. Actuellement, ces patients peuvent recevoir un immunosuppresseur oral, tandis que certains cliniciens vont notamment préférer associer temporairement le méthotrexate ou la photothérapie à un traitement par le dupilumab.

Afin d'optimiser la prise en charge de la DA modérée à grave, les cliniciens expriment le besoin de traitements additionnels efficaces et bien tolérés, ayant notamment un mécanisme d'action différent de celui du 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 de JAK, les cliniciens estiment que l'upadacitinib serait surtout réservé aux patients ayant une réponse insuffisante ou une intolérance au dupilumab. De plus, ils envisagent de prescrire la plus faible dose d'upadacitinib disponible (15 mg). Toutefois, ils prévoient recourir à l'upadacitinib généralement avant les immunosuppresseurs oraux.

Les cliniciens estiment que le profil d'innocuité de l'upadacitinib est semblable à celui connu des inhibiteurs de JAK utilisés pour le traitement d'autres pathologies chez les adultes et les adolescents. Ils cibleront les populations à traiter, en évitant de prescrire une dose de 30 mg d'upadacitinib aux personnes les plus à risque (p. ex., qui ont un indice de masse corporelle (IMC) de plus de 30 kg / m², les fumeurs, les patients âgés de plus de 65 ans et les sujets qui ont des antécédents cardiovasculaires).

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

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

Principaux constats et incertitudes – valeur thérapeutique

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

- Le dupilumab est actuellement le seul agent biologique inscrit sur les listes des médicaments pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients qui ne répondent pas aux traitements topiques. Il existe un besoin d'options additionnelles de traitement qui seraient efficaces et bien tolérées, particulièrement pour les personnes chez qui l'efficacité du dupilumab est sous-optimale ou pour celles qui ne le tolèrent pas.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de bonne qualité méthodologique.
- Après 16 semaines de traitement, les résultats d'efficacité montrent que l'upadacitinib en combinaison avec des corticostéroïdes topiques ou en monothérapie est plus efficace que le placebo quant à l'élimination ou la quasi-élimination des lésions, l'atteinte de la réponse EASI75, la diminution du prurit et l'amélioration de la qualité de vie.
- Dans les études comparant l'upadacitinib au placebo, des données de sous-groupes exploratoires montrent qu'aucune efficacité ou innocuité différentielles n'est observée selon l'âge ou les antécédents de traitements des patients, suggérant ainsi une efficacité et une innocuité semblable après un traitement au dupilumab ou par un immunosuppresseur oral, chez les populations adolescente et adulte.
- L'effet obtenu à 16 semaines avec l'upadacitinib semble se maintenir jusqu'à 52 semaines, quelle que soit la dose utilisée.
- La dose de 30 mg d'upadacitinib est numériquement plus efficace que celle de 15 mg. Toutefois, elle entraînerait davantage d'effets indésirables. Pour cette raison, cette dose ne représente pas celle qui serait le plus fréquemment utilisée en pratique.
- Des comparaisons indirectes indiquent que l'upadacitinib, à la dose de 15 mg, aurait une efficacité au moins comparable à celle du dupilumab. Cette méta-analyse en réseau n'inclut pas d'analyse sur l'innocuité. Des données chez des patients ayant eu une réponse au dupilumab et ayant été réorientées vers l'upadacitinib montrent que l'efficacité est maintenue, malgré le transfert.
- À la vue de données d'innocuité obtenues avec d'autres inhibiteurs de JAK, Santé Canada a procédé à une mise en garde généralisée relativement à tous les traitements qui appartiennent à cette classe. Les données à 52 semaines des études réalisées avec l'upadacitinib n'ont pas révélé d'enjeux sur le plan de l'innocuité, mais un suivi à long terme ainsi que des données obtenues en contexte de vie réelle permettront d'apporter de l'information complémentaire.
- Les patients qui ont reçu l'upadacitinib pour le traitement de leur DA témoignent de leur satisfaction quant à l'efficacité, à l'innocuité et à l'amélioration de leur qualité de vie.
- Selon les cliniciens consultés, l'upadacitinib représenterait le traitement de choix à privilégier après une réponse sous-optimale, un échec ou une intolérance au dupilumab pour les patients atteints de DA modérée à grave qui ne présentent pas certains facteurs de risques bien connus. En raison du nombre limité d'options thérapeutiques disponibles, l'accès à de nouveaux médicaments est souhaité.

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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'upadacitinib est reconnue pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave des patients âgés de 12 ans ou plus.

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'upadacitinib, pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique modérée à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées, diminuer le prurit et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes, et ce, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un corticostéroïde topique. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative.
- Des données exploratoires de sous-groupes montrent l'efficacité de l'upadacitinib, quel que soit l'âge ou l'exposition antérieure à un traitement systémique immunosuppresseur.
- Des données de prolongation montrent que l'upadacitinib, à la dose de 30 mg, est efficace chez les patients ayant déjà reçu le dupilumab. Une méta-analyse en réseau indique que l'upadacitinib à la dose de 15 mg est au moins aussi efficace que le dupilumab.
- Les études évaluées montrent que le profil d'innocuité de l'upadacitinib est acceptable. Bien qu'à la dose de 30 mg, il soit plus défavorable, elle ne représente pas celle qui sera le plus fréquemment utilisée en pratique. Les mises en garde et précautions importantes d'innocuité (p. ex., une infection grave, un cancer ou une thrombose) émises par Santé Canada pour toutes les molécules de la classe des inhibiteurs de JAK identifient les facteurs de risque à prendre en considération avant l'instauration du traitement.
- Avec son nouveau mécanisme d'action, ce médicament pourrait combler un besoin de santé pour les patients atteints de dermatite atopique modérée à grave réfractaire ayant eu une réponse inadéquate (inefficacité, intolérance ou contre-indication) à un traitement systémique (p. ex., le dupilumab).

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti de l'upadacitinib et de ses comparateurs, pour le traitement de la DA modérée à grave qui n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement systémique, se trouve 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 l'upadacitinib et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût de traitement annuel ^c
Upadacitinib, Co L.A. Rinvoq ^{MC}	15 ou 30 mg une fois par jour ^d	\$/Co. L.A. 15 mg \$/Co. L.A. 30 mg	■ ou ■ \$
COMPARATEURS			
Azathioprine, Co. Imuran ^{MC} et versions génériques	2 mg/kg une fois par jour	0,24 \$/Co. 50 mg ^e	Adolescent : 175 \$ Adulte : 263 \$
Cyclosporine, Caps. Neoral ^{MC} et version générique	3 à 5 mg/kg une fois par jour	0,62 \$/10 mg 1,00 ou 1,45 \$/25 mg 1,94 ou 2,83 \$/50 mg 3,88 ou 5,66 \$/100 mg	Adolescent: 2 351 à 5 694 \$ Adulte : 3 197 à 7 760 \$
Dupilumab, Sol. Inj. S.C. Dupixent ^{MC}	600 mg au jour 0, puis 300 mg toutes les 2 semaines	938,36 \$/300 mg (2 ml)	An 1 : 25 336 \$ An 2 et + : 24 397 \$
Méthotrexate, Co. Versions génériques	10 à 25 mg (adolescent) ou 15 à 25 mg (adulte) une fois par semaine	0,63 \$/Co. 2,5 mg ^e 2,71 \$/Co. 10 mg	Adolescent : 141 à 347 \$ Adulte : 206 à 347 \$
Mycophénolate mofétil, Caps. et Co. Cellcept ^{MC} et versions génériques	40 mg/kg (adolescent) ou 1 à 3 g (adulte) une fois par jour	0,37 \$/Caps. 250 mg ^e 0,74 \$/Co. 500 mg ^e	Adolescent : 1 215 \$ Adulte : 540 à 1 621 \$

Caps. : Capsule; Co. : Comprimé; L.A. : Longue durée d'action; Sol. Inj. S.C. : Solution injectable pour administration sous-cutanée.

- a Selon la posologie recommandée par les monographies de produit ou l'usage clinique courant.
- b Ces prix proviennent des prix de vente garantis soumis par le fabricant et de ceux de la Liste des médicaments (novembre 2021).
- c 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 Chez les adolescents et les patients âgés de 65 ans et plus, seule la posologie quotidienne de 15 mg est recommandée. Chez les adultes ayant une atteinte sévère ou une réponse sous-optimale à la dose de 15 mg, la posologie quotidienne de 30 mg peut être envisagée.
- e La mesure du prix le plus bas (PPB) s'applique à l'encadré (même dénomination commune, forme et teneur).

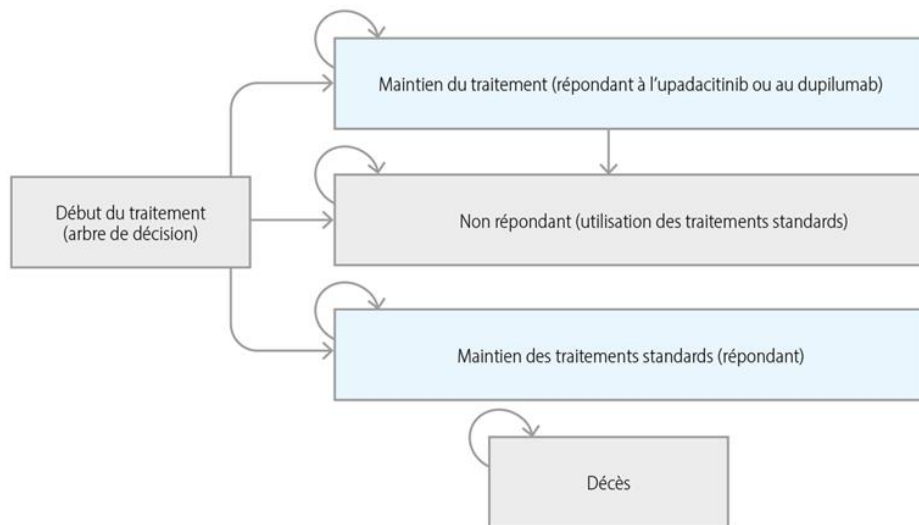
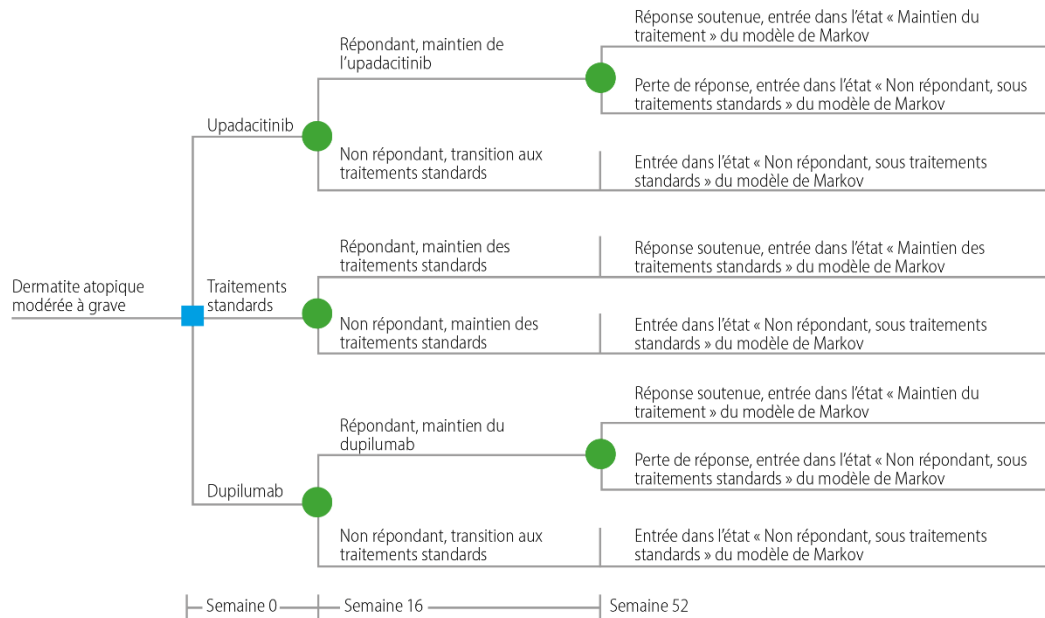
RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a, entre autres, pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'upadacitinib comparativement au dupilumab et aux traitements topiques standards (une combinaison d'émollients, de corticostéroïdes topiques de puissance faible à modérée et de traitements de secours) chez les personnes âgées de 12 ans ou plus, dont la DA modérée à grave n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement systémique. Des comparaisons distinctes sont effectuées selon que l'upadacitinib est administré à la dose de 15 mg ou de 30 mg. Par ailleurs, des analyses additionnelles ont été réalisées, parmi lesquelles l'upadacitinib et le dupilumab sont administrés en ajout aux corticostéroïdes topiques. Globalement, ces analyses :

- reposent sur l'arbre de décision et le modèle de Markov illustrés ci-dessous, où la réponse au traitement est définie par l'atteinte d'un score EASI75 ;

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).

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



- portent sur un horizon temporel de 10 ans ;
- intègrent des données d'efficacité à court terme (16 premières semaines) provenant d'une méta-analyse en réseau non publiée, réalisée par Leoncini et son collaborateur, portant sur la sous-population de patients ayant reçu un traitement préalable avec la cyclosporine. Pour l'efficacité évaluée à 52 semaines, elle repose sur des probabilités de maintien de la réponse initiale. Ces dernières sont tirées du rapport TA534 du NICE (2018), réalisé dans le cadre de l'évaluation du

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

dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave. Une perte progressive de l'efficacité est ensuite supposée. Les données d'innocuité proviennent quant à elles des études pivots respectives des traitements ;

- retiennent des valeurs d'utilité propres à différents états de santé. Elles sont dérivées des résultats obtenus au questionnaire EQ-5D à 3 niveaux, lesquels découlent d'un mappage, à l'aide de la méthodologie de van Hout (2012), des données obtenues avec le questionnaire EQ-5D à 5 niveaux. Ce dernier a été administré dans les études MEASURE Up 1 et 2, ainsi qu'AD Up ;
- sont réalisées selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts d'acquisition des traitements, de la photothérapie ainsi que de la prise en charge des rechutes, de la maladie et des effets indésirables. À ces coûts s'ajoutent ceux en perte de productivité du patient.

L'analyse principale du fabricant repose sur l'utilisation de l'upadacitinib en monothérapie et sur une approche probabiliste. La présentation des résultats est séquentielle, à savoir de manière croissante en fonction du coût total de traitement dérivé du modèle pharmacoéconomique. Il ressort notamment que le RCUI de l'upadacitinib à la dose de 15 mg serait de ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné), comparativement aux traitements topiques standards, et que celui de l'upadacitinib à la dose de 30 mg serait de ■ \$/QALY gagné, comparativement à la dose de 15 mg. Dans les analyses additionnelles, lorsque l'upadacitinib est administré en ajout aux traitements topiques plutôt qu'en monothérapie, et en optant pour une approche déterministe, les résultats respectifs des comparaisons précédentes sont les suivants : ■ et ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, au regard du positionnement attendu de l'upadacitinib en pratique, il juge que les comparaisons vis-à-vis des traitements topiques et du dupilumab sont pertinentes. Cependant, de l'avis des experts consultés pour les travaux actuels et d'autres antérieurs, le traitement topique devrait être poursuivi avec l'agent biologique et être appliqué localement, où les lésions persistent ; ce n'est qu'en présence d'une disparition complète de celles-ci qu'il devrait être cessé graduellement. De plus, notamment en raison du profil d'innocuité, il est attendu que la dose quotidienne de 30 mg d'upadacitinib soit moins utilisée que celle de 15 mg et qu'elle soit circonscrite dans le temps, par exemple lors d'une période d'exacerbation de la maladie. Sur cette base, les analyses de l'INESSS sont réalisées en intégrant les intrants cliniques et économiques portant sur la dose de 15 mg d'upadacitinib, en ajout aux traitements topiques. Au nombre de 3, elles visent à évaluer l'efficacité de l'upadacitinib quant à différents comparateurs jugés pertinents.

Comparaison de l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques face à l'utilisation de ces derniers seuls

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Cela repose notamment sur le fait que les états de santé retenus aux fins de la modélisation permettent une simulation appropriée de l'évolution de la maladie. Par ailleurs, les hypothèses cliniques sont bien référencées et appuyées par la documentation scientifique. Toutefois, l'INESSS a relevé certains éléments susceptibles d'influer sur l'estimation du RCUI et a effectué ses analyses avec les modifications suivantes :

- Répondants : Dans l'analyse du fabricant, la probabilité de réponse à 16 semaines provient de la méta-analyse en réseau de Leoncini, laquelle intègre plusieurs comparaisons et dont les données sont récoltées exclusivement auprès de patients qui ont reçu la cyclosporine. Or, ne retenir 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).

cette dernière comme traitement systémique diminue significativement la taille de l'échantillon des groupes ainsi que la validité externe de la comparaison. Entre autres sur cette base et sur le fait que la présente analyse économique vise uniquement à comparer l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques à ces derniers seuls, les résultats à 16 semaines de la sous-population ayant fait l'essai préalable d'un agent systémique de l'étude AD Up ont plutôt été retenus par l'INESSS. Il ressort que la probabilité d'obtenir un score EASI75 pour les deux groupes est modulée à la baisse.

- Perte d'efficacité cumulative pour les traitements topiques : Les données au-delà de la première année proviennent de la documentation scientifique (van der Schaft 2015). Cette étude rétrospective avait pour objectif d'évaluer la durée d'un traitement avec la cyclosporine chez des patients aux prises avec une DA grave. Un enjeu de validité externe est toutefois décelé dans l'utilisation de ce proxy, puisqu'il est établi que les immunosuppresseurs oraux ont un profil d'innocuité moins favorable que celui des traitements topiques et une proportion non négligeable de patients de l'étude a cessé la cyclosporine pour cause d'effets indésirables. Par ailleurs, bien qu'il soit attendu que les patients aient tendance à interrompre leurs corticostéroïdes topiques et leurs émoullissants dès l'atteinte d'une réponse satisfaisante, la réponse serait maintenue pendant un certain temps malgré la cessation de leur usage et, en présence d'une rechute, le traitement serait repris. Bien qu'une incertitude réside à ce niveau, l'INESSS retient les valeurs proposées par le fabricant dans son analyse, à défaut d'en avoir de meilleures. Toutefois, des analyses supplémentaires ont été réalisées afin de tester la sensibilité des résultats à ce paramètre : les probabilités d'abandon et de perte d'efficacité ont été mises équivalentes à celles de l'upadacitinib (analyse déterministe 2a), des valeurs alternatives de perte d'efficacité proposées par le fabricant ont été retenues (25, 50 et 75 % pour les années 2, 3 et 4, puis 100 % par la suite ; analyse déterministe 2b) et les valeurs de perte d'efficacité présentées dans le rapport du NICE ont été considérées (analyse déterministe 2c).
- Valeur d'utilité : Dans la modélisation du fabricant, chez les patients qui perdent leur réponse à l'upadacitinib au-delà de la première année, les hypothèses suivantes sont émises : le traitement actif est cessé, les traitements topiques sont poursuivis et la valeur d'utilité retenue (0,68) est celle d'un patient non répondant. Chez les personnes qui perdent leur réponse aux traitements topiques, il est plutôt supposé qu'elles retournent à la valeur d'utilité de base (0,58). Or, l'INESSS a décelé certaines limites à cette approche. D'une part, il serait hasardeux de supposer que les patients qui reçoivent les traitements topiques à la suite d'une perte de réponse à l'upadacitinib maintiendraient, au fil des années, une préférence accrue envers l'état de non-réponse par rapport à ceux qui ont toujours reçu les traitements topiques ; une même valeur pour les deux groupes est ainsi jugée plus adéquate. D'autre part, bien qu'elle ait été récoltée dans les études pivots portant sur la population ayant une DA modérée à grave, la valeur d'utilité de base est jugée très faible, en-deçà de celle retenue pour une atteinte exclusivement grave (INESSS 2021) et de celles retenues dans des évaluations d'autres organismes ou de l'INESSS pour la forme modérée à grave. La valeur d'utilité proposée par le fabricant pour un sujet non-répondant est donc retenue aux fins de l'analyse principale. Un bémol est cependant à noter puisque, bien qu'elle découle de l'étude clinique, elle a été récoltée chez des patients qui n'ont pas obtenu de diminution minimale de 75 % de leur score EASI à la suite de 16 semaines de traitement. Puisqu'ils pouvaient poursuivre leur traitement au-delà de cette période, malgré l'atteinte d'un score sous le seuil recherché, un certain effet du traitement pouvait être ressenti par le patient, influençant à la hausse ses mesures de préférence ; en pratique, l'upadacitinib sera cessé. La valeur retenue

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 un sujet non-répondant pourrait ainsi être surestimée, mais d'une ampleur qui ne peut être quantifiée. En raison de l'incertitude qui subsiste autour des valeurs d'utilité, une analyse de sensibilité a été réalisée, dans laquelle celles retenues dans les évaluations du dupilumab ont été testées.

- Coûts : Le fabricant a considéré ceux des ressources médicales selon 3 catégories, à savoir les coûts liés aux traitements (autres que ceux d'acquisition), les coûts en corticostéroïdes topiques concomitants et les coûts médicaux directs. Toutefois, notamment parce que ces derniers sont présentés de manière agrégée et que l'information quant à ce qu'ils incluent est parcellaire, les catégories ne semblent pas mutuellement exclusives et des chevauchements sont possibles. De plus, l'hospitalisation pour la prise en charge d'une DA non maîtrisée n'est pas jugée représentative de la pratique québécoise. En raison de ces éléments, l'INESSS utilise plutôt une approche qui repose sur une utilisation détaillée des ressources médicales, propre à l'état de santé (sujet répondant versus non répondant). Il s'agit par ailleurs d'une approche qui est concordante avec celle retenue lors de l'évaluation du dupilumab. De surcroît, aux fins du calcul du coût de traitement, le fabricant a considéré une observance de plus de 96 % pour l'upadacitinib pour la durée du modèle. Cette valeur se base toutefois sur ce qui est observé dans les études pivots au cours des 16 premières semaines à double insu et est ensuite transposée sur 10 ans. Puisqu'elle est empreinte d'incertitude, une valeur alternative a été testée en analyse de sensibilité ; celle retenue (■ %) provient du rapport des réviseurs de Santé Canada, citant une étude de prolongation réalisée dans un contexte japonais qui n'a pas été appréciée dans le cadre des présents travaux.

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

- Définition d'un répondant : Dans l'analyse pharmacoéconomique du fabricant, ainsi que dans celle de l'INESSS, la réponse au traitement est définie exclusivement par une amélioration d'au moins 75 % du score EASI par rapport à la valeur de base. Toutefois, aux vues du critère de renouvellement considéré dans l'indication reconnue pour le paiement de l'upadacitinib, un patient peut également répondre au traitement s'il a une amélioration d'au moins 50 % du score EASI ou s'il a une amélioration importante des lésions au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale, combinée à une diminution d'au moins 5 points au questionnaire cDLQI par rapport aux valeurs de base. Bien qu'il soit difficile d'estimer cette proportion, il est possible de croire que le modèle pharmacoéconomique sous-estime la proportion de répondants, tant à l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques qu'aux traitements topiques seuls.
- Dose quotidienne de l'upadacitinib : Comme il en a été fait mention précédemment, la dose principalement utilisée en pratique sera vraisemblablement celle de 15 mg. Or, les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat avec cette dernière ou qui sont aux prises avec une atteinte grave pourraient plutôt avoir recours à la dose quotidienne de 30 mg. Cependant, en raison du devis des études cliniques, il n'existe aucune donnée clinique portant sur des patients qui auraient vu leur dose être titrée à la hausse en raison d'une réponse sous-optimale. Par ailleurs, il est attendu que la dose de 30 mg soit administrée pendant une période donnée plutôt que de manière chronique, qui variera en fonction du délai requis pour l'atteinte d'une réponse satisfaisante. Sur la base de ces éléments, une atteinte à la validité externe de l'analyse pharmacoéconomique est notée et l'effet sur le résultat est inconnu, puisque les coûts autant que les bénéfices de santé seraient influencés.

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant l'upadacitinib (15 mg), en ajout aux traitements topiques, aux traitements topiques seuls pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, à la suite d'un traitement systémique

	Δ QALY	Δ cCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO (APPROCHE DÉTERMINISTE)			
INESSS			
PRINCIPALES ANALYSES UNIVARIÉES DÉTERMINISTES ^a			
1. Répondants	0,99	42 537	42 839
2. Perte d'efficacité cumulative pour les traitements topiques			
2a. Perte et abandons équivalents à ceux de l'upadacitinib	0,59	51 944	87 819
2b. Perte mitoyenne	1,01	47 169	46 753
2c. Perte plus importante	1,09	46 096	42 439
3. Valeur utilité			
3a. Valeur d'un non répondant pour les traitements topiques	0,56	46 207	82 664
3b. Valeurs de l'évaluation du dupilumab (INESSS 2020)	0,82	46 207	56 334
4. Coûts			
4a. Ressources médicales	1,07	57 399	53 491
4b. Observance à l'upadacitinib	1,07	37 650	35 087
4c. Rechutes ^b	1,07	45 907	42 782
SCÉNARIO DE BASE (APPROCHE DÉTERMINISTE)			
1 + 3a + 4a	0,51	52 779	103 077 ^c
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO INFÉRIEUR			
1 + 2c + 3b + 4a + 4b	0,76	45 009	59 575
ANALYSES DE SENSIBILITÉ : SCÉNARIO SUPÉRIEUR			
1 + 2a + 3a + 4a	0,38	55 271	144 384

Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % au *Eczema Area and Severity Index*; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario du fabricant. Il s'agit notamment de l'intégration des coûts en services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste, de la modulation à la hausse de la perte de productivité pour un répondant et un non répondant et de l'application d'un début plus précoce de l'effet pour les traitements topiques.

b La probabilité de rechute est fonction de l'état de santé (répondant ou non répondant) plutôt que du traitement reçu ; bien qu'une incertitude subsiste quant à la valeur à retenir pour chacun des états, le résultat est peu sensible à ce paramètre.

c Le choix de la perspective a un effet marginal sur les résultats.

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, le RCUI moyen le plus vraisemblable est de 103 077 \$/QALY gagné. Selon les analyses de sensibilité effectuées, lesquelles portent notamment sur la perte d'efficacité pour les traitements topiques et sur l'observance à l'upadacitinib, il varie de 59 575 \$ à 144 384 \$/QALY gagné. Finalement, pour que le RCUI du scénario de base atteigne 50 000 ou 100 000 \$/QALY gagné, un prix de vente garanti inférieur d'environ 43 ou 3 %, respectivement, doit être supposé.

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).

Comparaison de l'upadacitinib aux immunosuppresseurs oraux

À la demande de l'INESSS, le fabricant a fourni une analyse dans laquelle l'upadacitinib est comparé aux immunosuppresseurs oraux, qui repose sur celle réalisée pour la soumission à l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). De fait, bien qu'ils ne soient pas homologués pour la DA au Canada, ils sont recommandés par les lignes directrices des sociétés savantes et sont utilisés en pratique. L'analyse repose sur une comparaison naïve vis-à-vis de la cyclosporine. Le devis est justifié par le fait que les deux études retenues pour les immunosuppresseurs ne comportent pas de données permettant une comparaison indirecte ajustée avec celles de l'upadacitinib. En raison de la faiblesse de ce devis, et du fait que d'importantes disparités existent entre les études, notamment au regard du score EASI de base des patients, l'INESSS juge trop hasardeux de retenir les conclusions qui en découlent. Il note par ailleurs, comme rapporté par les auteurs d'une des 2 études retenues aux fins de la comparaison, que les données cliniques appuyant l'usage des immunosuppresseurs dans la documentation scientifique sont limitées, qu'elles portent sur un faible nombre de patients, que le score EASI n'est pas toujours présenté et que, lorsqu'il est disponible, c'est en-deçà des 16 semaines usuelles rencontrées dans les études portant sur les agents biologiques. Ainsi, il reconnaît que, en raison de la paucité des données, il n'est pas possible de réaliser un devis permettant des ajustements et ainsi une réduction de l'hétérogénéité à l'origine de l'incertitude manifeste envers les résultats. Sur cette base, il n'est pas possible de tirer de constats pharmacoéconomiques face aux immunosuppresseurs oraux et ainsi de déterminer si le coût plus élevé de l'upadacitinib est justifié.

Comparaison de l'upadacitinib au dupilumab, tous deux en ajout aux traitements topiques

Bien qu'il soit admis par les experts consultés que la très grande majorité des patients admissibles à un traitement systémique fassent actuellement l'essai du dupilumab plutôt que des immunosuppresseurs oraux, il ne peut être écarté que certains patients aient pu débuter un immunosuppresseur oral avant l'inscription du dupilumab. Ainsi, bien que de moindre importance, le dupilumab est également considéré comme étant un comparateur adéquat à l'upadacitinib. Cependant, puisque la comparaison indirecte utilisée par le fabricant pour cette comparaison repose exclusivement sur l'étude Heads Up pour l'upadacitinib, laquelle n'évaluait que la dose de 30 mg, elle ne peut être retenue comme source d'intrants du modèle pharmacoéconomique. Bien qu'elle ne soit pas réalisée exclusivement chez une population de patients ayant fait l'usage préalable d'un traitement systémique, la méta-analyse en réseau réalisée par ICER (Atlas 2021) a été jugée davantage pertinente par l'INESSS et a ainsi été retenue. Ce choix repose notamment sur le fait que la réponse à l'upadacitinib semble similaire entre les études cliniques, qu'il y ait eu essai préalable d'un traitement systémique ou non. Finalement, l'INESSS a préconisé un devis d'analyse coût-conséquences puisque, d'une part, une similarité d'efficacité est constatée entre la dose de 15 mg d'upadacitinib et le dupilumab et, d'autre part, l'utilisation d'une modélisation standard fondée sur des données provenant d'études cliniques et étant extrapolées sur un horizon temporel de 10 ans ne permet pas de mettre adéquatement en relief les inquiétudes liées au profil d'innocuité de l'upadacitinib.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant l'upadacitinib (15 mg) au dupilumab, tous deux en ajout aux traitements topiques, pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave, à la suite d'un traitement systémique (INESSS)

	Upadacitinib (15 mg) en ajout aux traitements topiques	Dupilumab en ajout aux traitements topiques
Effacité à 16 semaines ^a (score EASI75)	Risque relatif de l'upadacitinib (intervalle de crédibilité à 95 %) : 1,09 (0,93 à 1,26)	
Profil d'innocuité	Court terme ^b	Réactions au site d'injection Conjonctivites
	Long terme	Comparable à ce qui est observé dans les études à 52 semaines ^a
Administration	Voie	Sous-cutanée
	Fréquence	Toutes les 2 semaines
Concomitance	Avec traitement topiques seulement ^d	Avec traitement topiques ou immunosuppresseurs oraux
La voie orale peut être avantageuse pour certains patients mais peut également être à l'origine d'une moins bonne observance		
Surveillance et examens de laboratoire (selon la monographie)	Évaluation hématologique, lipidique et hépatique (enzymes) avant l'instauration du traitement, puis conformément aux modalités usuelles de prise en charge	Aucun suivi particulier
	Désavantage l'upadacitinib	
Coût de traitement annuel ^d	■ \$ ^e	An 1 : 26 119 \$ Années subséquentes : 25 151 \$
	Avantage l'upadacitinib	

EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % au *Eczema Area and Severity Index*.

- a Ce résultat provient de la méta-analyse en réseau publiée par l'*Institute of Clinical and Economic Review* (Atlas 2021).
- b Les effets rapportés sont ceux de tout grade qui se distinguent d'au moins 5 % comparativement au placebo, en ajout aux traitements topiques. Ils proviennent respectivement des études AD Up (Reich 2021), à 16 semaines, et LIBERTY AD CHRONOS (Blauvelt 2016), à 52 semaines.
- c Ont été observés : des cas de lymphomes et d'autres cancers, des cas de thromboses chez des patients traités pour des maladies inflammatoires (dont certains graves, voire fatals) et un risque accru d'infections graves pouvant nécessiter une hospitalisation ou entraîner la mort (la plupart prenaient des immunosuppresseurs en concomitance).
- d Ce coût tient compte de celui d'acquisition des traitements, celui moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Chez les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat avec la dose quotidienne de 15 mg ou qui ont une atteinte grave, la dose de 30 mg pourrait être utilisée ; son coût de traitement annuel est alors rehaussé à ■ \$. Cependant, en raison de son profil d'innocuité, il est attendu que cette dernière soit administrée pendant une période circonscrite dans le temps. Puisqu'elle variera en fonction du délai requis pour l'atteinte d'une réponse satisfaisante, le coût de traitement annuel moyen chez un patient ne peut être adéquatement estimé.

Notons que le dupilumab a fait l'objet d'une entente d'inscription confidentielle et que toute réduction de son prix diminue le différentiel de coût de traitement annuel avec celui de l'upadacitinib.

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).

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 modérée à grave sur la vie de la population adolescente et adulte peut être lourd et multifactoriel. Les répercussions négatives sur la qualité de vie touchent plusieurs domaines, dont le sommeil, les relations et le rendement scolaire, et peut être à l'origine de dépressions (Ezzedine 2020). De plus, surtout lorsque l'atteinte est grave, elle peut entraîner, chez l'adolescent, de l'intimidation de la part des autres, une baisse de l'estime de soi et des difficultés dans leurs relations sociales. Des répercussions négatives sur les performances scolaires sont également possibles en lien avec l'absentéisme scolaire, les troubles de sommeil et leurs répercussions sur la concentration. Par ailleurs, le fardeau imposé par la DA sur la vie de la population adolescente peut également avoir une incidence sur les parents ou les proches aidants. Ces derniers peuvent vivre de l'anxiété et la maladie peut nuire au fonctionnement familial.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de l'upadacitinib pour le traitement des personnes âgées de 12 ans ou plus, atteintes de DA modérée à grave ayant eu une exposition préalable à un traitement systémique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADOLESCENTE ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (12 ANS À MOINS DE 18 ANS)		
Taux de prévalence de la DA	■ %	9,4 %
Proportion de patients admissibles à un traitement systémique ^a (parmi ceux ayant une atteinte modérée à grave, ayant reçu un traitement topique et dont la condition n'est pas maîtrisée) ^b	■ %	30 %
Proportion cumulative de patients recevant un traitement biologique (sur 3 ans)	s. o.	19, 38 et 50 %
Nombre annuel cumulatif de personnes qui auront reçu ou qui recevront un traitement biologique (sur 3 ans) ^d	s. o.	164, 330 et 439
Proportion de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique	■ %	Cumulatif dans le temps ^c
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans) ^d	■, ■ et ■	s. o.
POPULATION ADULTE ADMISSIBLE AU TRAITEMENT (18 ANS OU PLUS)		
Proportion de patients ayant une DA modérée à grave, recevant un traitement topique mais dont la condition n'est pas maîtrisée	■ %	0,5 %
Proportion de patients qui sont admissibles à un traitement systémique ^a	■ %	15 %
Proportion cumulative de patients ayant fait l'essai d'un traitement biologique (sur 3 ans)	s. o.	52, 66 et 80 %
Nombre annuel cumulatif de personnes qui auront reçu ou qui recevront un traitement biologique (sur 3 ans) ^d	s. o.	1 347, 1 725 et 2 109
Pourcentage de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique	■ %	Cumulatif dans le temps ^c
Nombre annuel cumulatif de personnes admissibles au traitement	■, ■ et ■	s. o.

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).

(sur 3 ans) ^d		
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'upadacitinib	■, ■ et ■ % (sur 3 ans)	5 et 80 % ^f
Principale provenance de ces parts de marché		
Dupilumab	■ %	100 % ^f
Autres traitements systémiques ^g	■ %	50 % ^f
Corticostéroïdes topiques	s. o.	50 % ^f
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Intégration des patients dans l'analyse	En début d'année	Graduelle
Coût moyen de traitement	Par année	Par ordonnance ^h
Upadacitinib	■ \$	■ \$
Dupilumab	■ \$	2 063 \$ (en maintien)
Autres traitements systémiques ^g	■ à ■ \$	167 à 202 \$
Corticostéroïdes topiques	s. o.	48 \$

DA : Dermatite atopique ; EASI75 : Amélioration d'au moins 75 % au *Eczema Area and Severity Index* ; s. o. : sans objet.

a Pour le fabricant, les traitements systémiques se définissent par les stéroïdes et les agents biologiques, alors qu'aux fins de l'analyse de l'INESSS, il s'agit exclusivement du dupilumab.

b Les pourcentages relatifs à chaque hypothèse sont respectivement de ■, ■ et ■ % (fabricant) et de 44,2, 90,5 et 55 % (INESSS).

c À la suite d'une non-atteinte de la réponse EASI75 à la semaine 16, à la suite d'une perte de la réponse dans la première année de traitement ou dans les années subséquentes et à la suite d'un abandon du traitement, toutes causes confondues.

d Parmi les patients qui sont couverts par la portion publique du régime d'assurance médicaments, à savoir 27,5 % pour la population adolescente et 48 % pour les adultes.

e Ce pourcentage cumulatif se base sur une prévalence de la DA de ■ % ainsi que sur une proportion de ■ % pour l'intensité modérée à grave, de ■ % pour l'usage d'un traitement topique et de ■ % pour une non maîtrise de la maladie avec ces derniers.

f Parmi les patients nouvellement admissibles à un traitement biologique, il est supposé que 5 % recevront l'upadacitinib aux dépens du dupilumab et parmi les patients ayant fait l'essai du dupilumab, il est supposé que 80 % recevront l'upadacitinib aux dépens, à part égale, des immunosuppresseurs oraux et des corticostéroïdes topiques.

g Pour le fabricant, il s'agit de la cyclosporine, du méthotrexate, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil, alors que dans l'analyse de l'INESSS, en raison de son utilisation marginale selon les experts consultés, l'azathioprine n'est pas considérée.

h Les ordonnances sont standardisées pour une durée de 30 jours et, en plus du coût d'acquisition du médicament, celui en services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste est considérée.

Selon le fabricant, des économies de ■ \$ sont anticipées sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib, 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 anticipé 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. Celles présentées ci-dessous ont le plus d'effet sur les résultats.

- Population admissible au traitement : Selon les experts consultés, l'upadacitinib sera utilisé à la suite du dupilumab chez la vaste majorité des patients. Ainsi, les hypothèses émises récemment dans les évaluations du dupilumab ont été utilisées de nouveau afin d'estimer la population qui fera l'essai de ce traitement biologique dans les 3 années couvertes par la présente analyse. Il convient de noter que, pour les adultes, les statistiques de facturation de la RAMQ (1^{er} octobre 2019 au 30 septembre 2021) ont permis de confirmer l'exactitude des estimations pour les

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

2 premières années de remboursement du dupilumab. Par ailleurs, il ne peut être exclu que les immunosuppresseurs oraux soient utilisés directement à la suite des traitements topiques, comme cela est recommandé dans le reste du Canada ou en raison de leur début d'utilisation avant l'inscription du dupilumab. Cette population, estimée à 5 % des patients nouvellement admissibles à un traitement biologique, s'ajoute donc aux estimations précédentes afin de dériver la population totale pouvant bénéficier de l'upadacitinib. Finalement, de manière propre à chacune des populations, les modifications suivantes ont été apportées :

- Adolescents : Les valeurs considérées pour la prévalence de la DA ainsi que pour la proportion de patients admissibles à un traitement systémique et recevant un traitement biologique sont les mêmes que celles retenues lors de l'évaluation récente du dupilumab (INESSS 2020). Cela s'appuie sur le fait que la présente évaluation est réalisée au tout début de la 1^{re} année couverte dans l'analyse antérieure et que les experts consultés reconnaissent que ces hypothèses sont toujours valides. Cependant, il est ressorti des discussions avec les experts qu'il ne peut être exclu que la proportion de DA d'intensité modérée à grave soit inférieure en pratique. Une valeur moindre (établie à 35 %) a ainsi été testée en analyse de sensibilité.
- Adultes : Grâce à l'approche du suivi longitudinal, il est possible d'estimer avec davantage de précision le pourcentage cumulatif des patients ayant débuté un traitement avec le dupilumab depuis son inscription sur les listes, parmi ceux qui y sont admissibles. Les sujets de cette cohorte qui auront cessé le dupilumab, pour cause de non-réponse ou autre, seront les principaux candidats potentiels à recevoir l'upadacitinib. Cela diffère des hypothèses émises par le fabricant, qui estime plutôt que ■ % des patients dont la maladie n'est pas maîtrisée adéquatement par un traitement topique seraient admissibles à un traitement systémique (stéroïdes et agents biologiques) et que de ceux-ci, un pourcentage fixe n'aurait pas une réponse satisfaisante.
- Proportion de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique : Sur la base d'une analyse des données de la RAMQ, le fabricant suppose que ■ % des patients avec une DA modérée à grave aurait eu une exposition à la prednisone. Bien qu'il stipule que cette valeur puisse représenter une surestimation, il la retient dans son analyse. Selon l'INESSS, ce proxy surestime grandement la proportion réellement anticipée, puisque la prednisone est utilisée en ajout, à court terme, afin de maîtriser une rechute plutôt que de manière chronique comme peut l'être un immunosuppresseur oral ou un traitement biologique. Ainsi, afin d'estimer le nombre annuel de patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un agent systémique, il a plutôt réalisé un suivi longitudinal des sujets ayant débuté un traitement avec le dupilumab. Au cours de celui-ci, différents pourcentages ont été appliqués à des moments précis afin de tenir compte de l'absence de réponse EASI75 à la semaine 16, de la perte de réponse et des abandons de toute cause. Puisqu'il est supposé que l'efficacité du dupilumab et de l'upadacitinib est comparable, les mêmes valeurs ont été retenues. Pour l'atteinte de la réponse EASI75, celle mitoyenne de l'étude CHRONOS (69 %) et de l'analyse de sous-groupe AD Up (63 %) a été appliquée. À titre informatif, en utilisant la poursuite du traitement au-delà du 4^e mois comme proxy, les statistiques de facturation de la RAMQ confirment que la proportion de patients adultes obtenant une réponse au dupilumab recoupe celle de CHRONOS.
- Parts de marché de l'upadacitinib et provenance : Selon le fabricant, parmi les patients dont la condition n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement systémique, un peu plus 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).

auront, au terme de la 3^e année de l'analyse, reçu un traitement par l'upadacitinib. Ces parts de marché proviendraient principalement de personnes qui, autrement, auraient reçu le dupilumab. Selon les experts consultés par l'INESSS, le standard de soin des traitements systémiques est sans contredit le dupilumab. Ainsi, comme il en a été fait mention précédemment, l'upadacitinib serait utilisé à la suite d'un essai infructueux de celui-ci, remplaçant un immunosuppresseur oral ou évitant le retour aux corticostéroïdes topiques à 80 % des patients. Le dupilumab est également considéré dans l'analyse de l'INESSS comme étant un comparateur adéquat, mais seulement pour une faible proportion de sujets, à savoir la modeste population qui aurait reçu un immunosuppresseur oral en première intention à la suite d'un traitement topique. Les modifications apportées quant à la provenance des parts de marché font basculer les économies estimées par le fabricant en coûts.

De plus, quelques limites ont été relevées, dont les deux plus significatives sont celles précédemment discutées dans l'analyse pharmacoéconomique comparativement aux traitements topiques. Il s'agit de la proportion de sujets répondants à la semaine 16, qui peut être sous-estimée en raison de la définition retenue dans l'essai clinique, et de l'utilisation possible de la dose quotidienne de 30 mg, pour une durée et chez un nombre de patients indéterminés. Elles auraient pour effet de hausser les estimations budgétaires, d'une part puisqu'un nombre plus important de sujets poursuivraient le traitement sur une plus longue période et d'autre part, puisque le coût d'acquisition serait doublé ; l'ampleur est cependant inestimable.

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

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^{a,b}	3 850 806 \$	7 303 644 \$	9 749 674 \$	20 904 124 \$
Nombre de personnes	536	835	1 116	1 574 ^c
IMPACT NET^{a,d}				
RAMQ	3 088 301 \$	6 508 443 \$	8 749 178 \$	18 345 922 \$
Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^e			13 074 544 \$
	Scénario supérieur ^f			21 492 403 \$

- a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.
- b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur 3 ans.
- d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une proportion moindre d'adolescents ayant une atteinte modérée à grave (35 % au lieu de 44,2 %), du fait que 10 % (plutôt que 5 %) des patients recevraient l'upadacitinib plutôt que le dupilumab à la suite de l'essai infructueux d'un immunosuppresseur oral et de l'hypothèse selon laquelle les parts de marché de l'upadacitinib suivant l'essai du dupilumab seront de 60 % (à la place de 80 %).
- f Les estimations sont réalisées en tenant compte de l'utilisation continue de la posologie quotidienne de 30 mg chez 25 % des patients.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 18,3 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib. Ces

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).

estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 1 574 patients seraient traités au cours de cette période.

À partir de l'analyse pharmacoéconomique principale, où l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques est comparé à ces derniers, il a été établi qu'un prix de vente garanti inférieur de 43 et 3 % permettrait d'atteindre un RCUI de 50 000 et 100 000 \$/QALY gagné, respectivement. Lorsque ces pourcentages sont appliqués aux estimations budgétaires, il ressort que des coûts additionnels respectifs de l'ordre de 9,4 et 17,7 M\$ seraient plutôt engendrés sur le budget de la RAMQ.

Incidence budgétaire de l'inscription de Rinvoq^{MC} traduite en autres ressources médicales du système de santé

L'inscription de l'upadacitinib représente un coût important pour le système de santé québécois estimé à environ 18,3 M\$ pour le traitement de 1 574 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts sur 3 ans et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

Coûts en soins de santé équivalent à 18 345 922 \$ sur 3 ans (INESSS)

Équivalent en nombre d'heures de soins infirmiers à domicile	85 \$ / heure	215 834 heures
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	84 400 \$ / place	217 places
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	75 000 \$ / lit	245 lits
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	256 \$ / jour	71 664 jours

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

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

Valeur thérapeutique

- Le dupilumab est le seul agent biologique actuellement inscrit pour le traitement de la DA modérée à grave. Il existe donc un besoin pour des options de traitement additionnelles, particulièrement pour des médicaments efficaces et bien tolérés avec un mécanisme d'action différent.
- Les données évaluées permettent de reconnaître des bénéfices cliniques de l'upadacitinib, pour réduire la symptomatologie de la DA modérée à grave, notamment pour faire disparaître complètement, ou presque, les lésions cutanées, diminuer le prurit et améliorer la qualité de vie des patients, et ce, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un corticostéroïde topique. L'ampleur de ces réductions est cliniquement significative.
- Une méta-analyse en réseau indique que l'upadacitinib à la dose de 15 mg est au moins aussi efficace que le dupilumab.

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).

- Le profil d'innocuité de l'upadacitinib est somme toute acceptable, principalement à la dose de 15 mg, et ce, peu importe l'âge ou l'exposition antérieure des sujets à un traitement systémique. Bien qu'il soit plus défavorable à la dose de 30 mg, cette dose ne représente pas celle qui serait la plus fréquemment utilisée en pratique.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé pour les patients atteints de DA modérée à grave ne répondant pas au moins un traitement systémique (p. ex., le dupilumab).

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

- Le coût annuel d'acquisition de l'upadacitinib, pour une administration quotidienne de 15 mg, est de ■ \$\$. Chez les patients qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat avec cette dernière ou qui sont aux prises avec une DA grave, la dose quotidienne de 30 mg peut être utilisée ; son coût annuel est de ■ \$\$. Ces coûts sont plus élevés que ceux des traitements topiques auxquels ils s'ajoutent, que ceux des immunosuppresseurs oraux (141 à 7 760 \$) et se situent de part et d'autre de celui du traitement de maintien avec le dupilumab (24 394 \$).
- Pour l'évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité de l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques, 3 comparaisons sont retenues :
 - face aux traitements topiques seuls (tels les corticostéroïdes topiques), comparaison jugée être la plus pertinente, le RCUI surpasse 100 000 \$/QALY gagné;
 - lorsque comparée aux immunosuppresseurs oraux (cyclosporine, mycophénolate mofétil, etc.), l'efficience ne peut être estimée en raison de la paucité des données de ces derniers pour le traitement de la DA modérée à grave ;
 - versus le dupilumab, il ressort principalement de l'analyse coût-conséquences que l'efficacité des agents biologiques serait comparable, que le profil d'innocuité de l'upadacitinib serait défavorable, mais que le coût de ce dernier serait moins élevé. Il convient de noter que, tant chez les adolescents que chez les adultes, le dupilumab a été considéré comme étant une stratégie inefficace.

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 18,3 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ dans les 3 premières années suivant l'inscription de l'upadacitinib. Ces estimations s'appuient sur l'hypothèse selon laquelle 1 574 patients amorceraient le traitement au cours de ces années.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Rinvoq^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave des patients âgés de 12 ans ou plus ayant déjà reçu au moins un traitement systémique.

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

Motifs de la position unanime

- Après une période de 16 semaines de traitement, l'upadacitinib est plus efficace que le placebo pour réduire la symptomatologie de la dermatite atopique, notamment pour faire

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).

disparaître complètement ou presque les lésions cutanées, diminuer le prurit ainsi qu'améliorer la qualité de vie, autant en monothérapie qu'en combinaison avec un corticostéroïde topique.

- L'efficacité de l'upadacitinib se maintient jusqu'à 52 semaines de traitement.
- Des données exploratoires montrent que dans les études comparant l'upadacitinib au placebo, aucune efficacité ou innocuité différentielle n'est observée selon l'âge et les antécédents de traitements des patients.
- Une méta-analyse en réseau indique que la dose de 15 mg est au moins aussi efficace que le dupilumab.
- Le profil d'innocuité de l'upadacitinib à la dose de 15 mg est acceptable, mais il serait plus défavorable à la dose de 30 mg. Les cliniciens sont d'avis qu'ils cibleront les populations à traiter, en évitant de prescrire une dose de 30 mg aux patients les plus à risques. Ce faisant, la dose de 30 mg ne serait pas celle utilisée pour la majorité des patients.
- Ce médicament pourrait combler un besoin de santé considéré comme important dans la population adulte et adolescente, souffrant de dermatite atopique modérée à grave réfractaire, notamment lorsque le dupilumab est inefficace, non toléré ou contre-indiqué.
- De la comparaison ayant permis d'établir le rapport entre le coût et l'efficacité de l'upadacitinib en ajout aux traitements topiques, il ressort qu'il constituerait une stratégie inefficace. Par ailleurs, bien qu'étant une comparaison de moindre importance, il ne peut être établi avec certitude que les coûts moindres observés avec l'upadacitinib en feraient une option efficace vis-à-vis du dupilumab, en raison de son profil d'innocuité qui lui serait défavorable. Les membres rappellent que le dupilumab avait été jugé non efficace, tant chez adolescents que chez les adultes.
- Les membres constatent que le traitement de plus de 1 500 patients entraînerait des coûts importants sur le budget des établissements de santé.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'upadacitinib pour le traitement de la dermatite atopique modérée à grave des patients âgés de 12 ans ou plus ayant déjà reçu au moins un traitement systémique constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Il convient de rappeler que l'INESSS a recommandé au ministre de modifier l'indication reconnue du dupilumab pour le traitement de la DA modérée à grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus sur les listes des médicaments, afin de permettre également son utilisation chez les personnes de 12 ans ou plus ayant une atteinte grave au niveau du visage, de la paume des mains, de la plante des pieds ou de la région génitale (ou une combinaison d'entre eux) ([INESSS 2021](#)). Dans un souci de cohérence, l'indication de paiement proposée dans le présent avis prévoit d'emblée des conditions qui permettraient le remboursement de l'upadacitinib chez les patients ayant des atteintes graves aux zones localisées.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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. 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):1284-93.
- **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, Teixeira HD, Simpson EL, et coll.** Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021a;157(9):1047-55.
- **Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, et coll.** Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib or continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial. 30th European Academy of Dermatology and Venereology Congress 2021b.D1T01.3B. Disponible à : <https://abbvie1.outsystemsenterprise.com/GMAEventPublications/Assets.aspx?Conferenceld=252>
- **Corporation Abbvie.** Rinvoq^{MC}. Monographie de produit. Date de révision : 5 octobre 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063404.PDF.
- **Ezzedine K, Shourick J, Merhand S, et coll.** Impact of atopic dermatitis in adolescents and their parents: a french study. *Acta Derm Venereol* 2020;100(17):adv00294.
- **Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et coll.** Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021;397(10290):2151-68.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent^{MC} – Dermatite atopique. Québec. Qc :INESSS;2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2018/Dupixent_2018_04.pdf.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent^{MC} – Dermatite atopique (adolescents). Québec. Qc : INESSS;2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2020/Dupixent_Ado_2020_06.pdf.
- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Single Technology Appraisal - Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis after topical treatments [TA534]. London, UK;2018.
- **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.
- **Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et coll.** Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021a;126(4):417-28.
- **Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et coll.** Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol* 2021b:S0091-6749(21)01212-4.
- **Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et coll.** Efficacy and safety of upadacitinib in patients with atopic dermatitis: results through week 52 from replicate, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies: Measure Up 1 and Measure Up 2. *Dermatology Education Foundation (DEF) Essential Resource Meeting (DERM2021)*, August 5–8, 2021.
- **van der Schaft J, Politiek K, van den Reek J, et coll.** Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172(6):1621-7.
- **van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et coll.** Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 2012;15(5):708-15.

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).

- **Wang HY, Pizzichini MMM, Becker AB, et coll.** Disparate geographic prevalences of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities. *Pediatr Allergy Immunol.* 21;867-77. 2010.
- **Weinstein M, Barber K, Bergman J, et coll.** Atopic dermatitis: A practical guide to management 2020. Eczema Society of Canada. Fourth Edition. [En ligne. Page consultée le 1 août 2021] Disponible à : <https://eczemahelp.ca/wp-content/uploads/hcp-resources/ESC-Atopic-Dermatitis-A-Practical-Guide-to-Management-HCP-Guideline-2020-PUBLISHED-1.pdf>.
- **Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et coll.** Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386(4):316-26.

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).