

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Abrocitinib (Cibinqo)

Indication : Dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave réfractaire, notamment le soulagement du prurit, chez le patient de 12 ans ou plus présentant une réponse inadéquate aux autres médicaments à action générale (p. ex. les stéroïdes ou les médicaments biologiques), ou chez ceux chez qui ces traitements sont déconseillés. L'abrocitinib peut être utilisé avec ou sans traitement topique médicamenteux de la dermatite atopique.

Promoteur : Pfizer Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Cibinqo?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Cibinqo dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave réfractaire, notamment le soulagement du prurit, chez le patient de 12 ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Cibinqo ne doit être remboursé que chez les patients qui ont déjà essayé la dose maximale tolérée de traitements topiques contre la DA combinée à la photothérapie (si accessible), ainsi qu'au moins un des traitements suivants : méthotrexate, cyclosporine, mofétilmycophénolate ou azathioprine, et qui n'y ont pas répondu, ou chez ceux qui n'y sont pas admissibles ou présentent une intolérance.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Cibinqo ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un dermatologue, un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre, et si son coût est réduit.

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

- Selon les résultats de quatre essais cliniques, Cibinqo réduit la gravité et les symptômes de la DA, par rapport à un placebo.
- Cibinqo pourrait combler certains besoins importants pour les patients, notamment en ce qui concerne la réduction de la gravité de la DA et des symptômes, et l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé.
- Cibinqo n'est pas considéré comme rentable comparativement au traitement de référence. Les données probantes économiques laissent croire qu'une réduction du prix de 52 % à 56 % serait nécessaire pour atteindre le seuil de rentabilité visé.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement de Cibinqo devrait faire économiser aux régimes d'assurance médicaments publics 50 040 374 \$ sur trois ans. Selon le prix négocié de Dupixent, une réduction du prix plus importante pourrait être nécessaire et Cibinqo ne serait peut-être plus économique.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la dermatite atopique?

La DA est une affection cutanée qui provoque une sécheresse, des rougeurs et d'intenses démangeaisons. Le grattage constant peut entraîner des excoriations et des saignements pouvant provoquer des infections cutanées. Des plaies suintantes peuvent également survenir dans des formes plus graves de DA. La dermatite grave peut être invalidante sur le plan physique et causer de l'anxiété ou de la dépression. Selon les estimations, la prévalence à vie de la DA dans la population canadienne pourrait atteindre 17 %.

Besoins non comblés en contexte de dermatite atopique

Il n'existe aucun traitement curatif de la DA; le traitement vise à soulager les symptômes et à améliorer la maîtrise de la maladie à long terme. Même si de nombreux traitements sont approuvés au Canada pour la prise en charge de la DA, les médicaments actuellement offerts s'avèrent parfois inefficaces pour réduire les symptômes chez certains patients. D'autres options thérapeutiques sont donc nécessaires pour ces personnes.

Combien coute Cibinqo?

Le traitement par Cibinqo (abrocitinib) devrait couter environ de 17 765 \$ à 19 882 \$ par patient annuellement.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'abrocitinib dans le traitement de la DA modérée ou grave réfractaire, notamment le soulagement du prurit, chez le patient de 12 ans ou plus présentant une réponse inadéquate aux autres médicaments à action générale (p. ex. les stéroïdes ou les médicaments biologiques), ou chez ceux chez qui ces traitements sont déconseillés, seulement si les conditions énumérées au [tableau 1](#) sont respectées.

Justification

Quatre essais cliniques randomisés (ECR) à double insu montrent que, comparativement au placebo, le traitement par l'abrocitinib pendant 12 ou 16 semaines est associé à des améliorations statistiquement significatives et cliniquement importantes de divers résultats importants dans la prise en charge de la DA, notamment la gravité globale de la DA (réponse selon l'indice d'étendue et de gravité de l'exéma [EASI, pour *Eczema Area and Severity Index*] et à l'évaluation globale réalisée par le chercheur [IGA, pour *Investigator's Global Assessment*]), l'intensité des démangeaisons (échelle d'évaluation numérique de l'intensité maximale du prurit [PP-NRS, pour *peak pruritus numerical rating scale*]), les symptômes (mesure de l'exéma par le patient [POEM, pour *Patient Oriented Eczema Measure*] et l'échelle d'évaluation du prurit et des symptômes associés à la dermatite atopique [PSAAD, pour *Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis*]), la QVLS (indice dermatologique de qualité de vie [DLQI, pour *Dermatology Life Quality Index*] et indice dermatologique de qualité de vie pour les enfants [CDLQI, pour *Children's Dermatology Life Quality Index*]), la fatigue (évaluation fonctionnelle du traitement contre les maladies chroniques - Fatigue (FACIT-F, pour *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) et l'anxiété et la dépression rapportées par les patients. Ces essais portent sur l'utilisation de l'abrocitinib en monothérapie (JADE MONO-1 [N = 387] et JADE MONO-2 [N = 391]) et en traitement combiné (JADE COMPARE [N = 838 adultes] et JADE TEEN [N = 287 adolescents]). Dans une analyse par sous-groupes prédéterminée fondée sur une exposition antérieure à au moins un immunosuppresseur à action générale contre la DA pour les critères d'évaluation principaux de chaque essai (c.-à-d. les réponses EASI-75, soit une amélioration de 75 % du score EASI, et IGA), la dose de 200 mg d'abrocitinib montre un bénéfice constant comparativement au placebo, et les résultats sont semblables à ceux des analyses primaires; cependant, on observe une incertitude plus grande avec la dose quotidienne de 100 mg. Un essai à comparateur actif (JADE DARE [N = 727]) montre que la dose quotidienne de 200 mg d'abrocitinib est supérieure au dupilumab pour ce qui est de l'amélioration des symptômes dans les premières semaines après le début du traitement, mais qu'il n'y a pas de différences significatives entre les deux médicaments à la semaine 26.

Les patients soulignent le besoin de disposer de nouveaux traitements efficaces contre la DA qui calment le prurit et la douleur, réduisent les poussées et les éruptions cutanées, et améliorent le sommeil et la QVLS. Le CCEM conclut que l'abrocitinib semble répondre à certains de ces besoins.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour l'abrocitinib et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, le rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de l'abrocitinib à 100 mg combiné au traitement de référence (TR) est de 156 735 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au TR, alors que le

RCED de l'abrocitinib à 200 mg combiné au TR est de 231 013 \$ l'AVAQ comparativement à l'abrocitinib à 100 mg combiné au TR, dans le traitement de la DA modérée ou grave réfractaire chez le patient présentant une réponse inadéquate aux autres médicaments à action générale. À ce RCED, l'abrocitinib n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans cette indication. Une réduction de prix d'au moins 52 % à 56 % est nécessaire pour que l'abrocitinib soit considéré comme rentable au seuil établi.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
<p>1. Les patients (atteints d'une DA réfractaire démontrée) ont fait un essai adéquat de chacun des traitements suivants, ou encore y sont intolérants (intolérance démontrée) ou inadmissibles :</p> <p>1.1. traitements topiques sur ordonnance aux doses maximales tolérées en combinaison avec la photothérapie (là où elle est offerte);</p> <p>1.2. traitements topiques sur ordonnance aux doses maximales tolérées en combinaison avec au moins un immunomodulateur à action générale (méthotrexate, cyclosporine, mycophénolate mofétil ou azathioprine).</p>	<p>Pendant des années, les approches traditionnelles de prise en charge de la DA modérée ou grave réfractaire aux traitements topiques étaient les agents immunomodulateurs classiques. Des préoccupations concernant leur innocuité à long terme demeurent; cependant, les immunomodulateurs à action générale sont largement utilisés dans la pratique clinique et leurs coûts sont modestes comparativement à ceux des nouveaux agents. Le CCEM accepte l'opinion du clinicien expert et les évaluations de la pratique réalisées dans d'autres pays et estime qu'on devrait faire l'essai d'au moins un immunomodulateur classique avant de prescrire l'abrocitinib dans le traitement de la DA réfractaire, d'autant plus que des données à long terme sur l'innocuité de ce médicament sont attendues. De plus, dans les essais examinés par le CCEM, le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement à action générale de la DA est de 48,3 % dans JADE MONO-1, de 41,4 % dans JADE MONO-2, de 43,2 % dans JADE COMPARE, de 47,9 % dans JADE DARE, de 25,6 % dans JADE TEEN et de 59,5 % dans JADE REGIMEN.</p>	<p>1. La photothérapie n'est pas accessible dans toutes les provinces et tous les territoires. L'inaccessibilité géographique des patients à la photothérapie ne devrait pas les empêcher d'avoir accès à l'abrocitinib s'il est indiqué.</p> <p>2. La maîtrise adéquate et la maladie réfractaire se définissent le mieux à l'aide de critères semblables à ceux utilisés dans les ECR sur l'abrocitinib, comme l'obtention d'une réponse EASI-75.</p> <p>3. Le clinicien expert note qu'on définit un « essai adéquat » de traitement de la DA par la photothérapie, le méthotrexate, la cyclosporine, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine comme suit :</p> <p>3.1. pour la photothérapie : durée typique du traitement de 12 semaines (à raison de 3 séances par semaine);</p> <p>3.2. pour le méthotrexate : dose de 10 mg à 20 mg par semaine pendant 12 semaines;</p> <p>3.3. pour la cyclosporine : dose de 2,5 mg/kg à 5 mg/kg par jour pendant 12 semaines;</p> <p>3.4. pour le mycophénolate mofétil : dose de 1 g deux</p>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
		fois par jour pendant 12 semaines; 3.5. pour l'azathioprine : dose de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour pendant 12 semaines.
2. Le médecin doit indiquer le score EASI et le score IGA au moment de la demande initiale de remboursement.	Les essais JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE, JADE TEEN et JADE REGIMEN admettent les patients ayant un score EASI d'au moins 16 points et un score IGA d'au moins 3.	—
Renouveaulement		
3. La durée maximale de la première autorisation est de 20 semaines. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin démontre l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial (EASI-75), 20 semaines après le début du traitement.	Le clinicien expert indique au CCEM que dans la pratique clinique, la réponse au traitement est évaluée 16 à 20 semaines après l'amorce du traitement par l'upadacitinib, et tous les 6 mois par la suite. Le critère d'évaluation principal des études pivots est la réponse EASI-75.	—
4. Le médecin démontre le maintien de la réponse EASI-75 depuis le début du traitement tous les six mois pour les renouvellements ultérieurs.		—
Prescription		
5. Le patient est traité par un dermatologue, un allergologue, un immunologue clinicien ou un pédiatre ayant une expertise dans la prise en charge de la DA modérée ou grave.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint de DA pour que l'abrocitinib soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié. En outre, plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées au moment de choisir le traitement qui convient le mieux, et le dermatologue, l'allergologue, l'immunologue clinicien ou le pédiatre ayant une expertise dans la prise en charge de la DA modérée ou grave est le mieux placé pour faire ce choix, car il connaît bien ce paradigme thérapeutique.	—
6. L'abrocitinib n'est pas utilisé en combinaison avec la photothérapie, des immunomodulateurs (y compris les médicaments biologiques) ou d'autres inhibiteurs de JAK dans le traitement de la DA modérée ou grave.	Les données probantes ne montrent pas d'effet bénéfique de l'abrocitinib dans le traitement de la DA modérée ou grave lorsqu'il est administré en combinaison avec la photothérapie, des immunomodulateurs (y compris les médicaments biologiques) ou d'autres inhibiteurs de JAK.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Prix		
7. Une réduction du prix.	<p>Le RCED de l'abrocitinib à 100 mg combiné au TR est de 156 735 \$ l'AVAQ comparativement au TR seul. Le RCED de l'abrocitinib à 200 mg combiné au TR est de 231 013 \$ l'AVAQ comparativement à l'abrocitinib à 100 mg combiné au TR.</p> <p>Une réduction du prix de 52 % à 56 % est nécessaire pour que le RCED de l'abrocitinib passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
8. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du traitement par l'abrocitinib.	<p>Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DA = dermatite atopique; EASI = Indice d'étendue et de gravité de l'exéma; EASI-75 = amélioration de 75 % du score EASI; JAK = Janus kinase; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TR = traitement de référence

Points de discussion

- Tous les essais admettent des patients ayant une DA modérée ou grave et présentant une réponse inadéquate aux traitements topiques de la DA. Cela reflète l'indication qui a été initialement soumise à Santé Canada et à l'ACMTS; cependant, l'indication approuvée reflète une population plus restreinte (c.-à-d. les patients atteints de DA modérée ou grave réfractaire et présentant une réponse inadéquate aux autres médicaments à action générale). Le promoteur effectue des analyses par sous-groupes prédéterminées fondées sur une exposition antérieure à au moins un immunosuppresseur à action générale contre la DA pour les critères d'évaluation principaux de chaque essai (c.-à-d. réponses EASI-75 et IGA). Le clinicien expert note que les résultats des analyses par sous-groupes laissent croire que la réponse à l'abrocitinib serait probablement semblable sans égard à l'exposition antérieure à un traitement à action générale de la DA.
- Selon les essais, la DA modérée ou grave est définie par un score EASI d'au moins 16 points, ou un score IGA d'au moins 3.
- Le clinicien expert indique au CCEM que, dans la pratique clinique, on continuerait d'utiliser les traitements topiques sur ordonnance en combinaison avec l'abrocitinib.
- Une comparaison de traitements indirecte (CTI) compare l'abrocitinib au dupilumab chez les adultes et les adolescents atteints de DA modérée ou grave ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale de la DA. Cette CTI laisse croire que, lorsqu'il est utilisé en monothérapie, l'abrocitinib à 200 mg une fois par jour est supérieur au dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines pour ce qui est de la réponse EASI-75, bien que les estimations de l'effet pour la réponse IGA soient hautement incertaines. Cependant, elle ne permet pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité à long terme de l'abrocitinib, comparativement au dupilumab, car les résultats des études comparées ont été recueillis sur une durée

relativement courte lorsqu'on prend en ligne de compte la nature chronique de la DA. On note aussi une incertitude attribuable à l'hétérogénéité inhérente des essais des réseaux.

- Les quatre essais examinés n'ont pas duré suffisamment longtemps pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'abrocitinib.
- Tous les coûts des médicaments inscrits dans l'analyse économique sont fondés sur les prix courants accessibles au public. Le prix du dupilumab influe grandement sur l'analyse coût/utilité et l'analyse d'impact budgétaire. Selon le prix négocié du dupilumab, une réduction du prix plus importante pourrait être requise pour que l'abrocitinib soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, et l'estimation de l'impact budgétaire pourrait ne plus représenter d'économies de coûts.

Contexte

La dermatite atopique (DA), également connue sous le nom d'exéma atopique, est une dermatose inflammatoire chronique qui touche 20 % des enfants et de 2 % à 8 % des adultes dans le monde. Selon les estimations, la prévalence à vie de la DA dans la population canadienne pourrait atteindre 17 %. La DA se manifeste par un prurit intense, des éruptions et un grattage. Les infections cutanées secondaires sont courantes. La maladie apparaît habituellement avant l'âge de 5 ans et peut persister jusqu'à l'âge adulte. Les symptômes peuvent s'aggraver au cours de la nuit, ce qui entraîne des répercussions négatives sur le sommeil, les activités scolaires ou professionnelles, ainsi que la qualité de vie. Les traitements de la DA visent à soulager et à prévenir les poussées. Ils comprennent des soins généraux de la peau et des anti-inflammatoires topiques (corticostéroïdes topiques, ou CST). Si ces méthodes échouent, les patients peuvent avoir recours à un traitement à action générale (c.-à-d. un traitement immunosuppresseur) hors des indications autorisées, ou à la photothérapie. Parmi les autres options, notons les inhibiteurs topiques de la calcineurine (pimécrolimus et tacrolimus) et le crisaborole. Les traitements à action générale comprennent des antimicrobiens, des antihistaminiques ou des immunomodulateurs, dont le méthotrexate, la cyclosporine, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine. Couramment utilisés hors des indications autorisées, ils sont administrés à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible en raison des effets secondaires éventuels. Le dupilumab est utilisé dans le traitement de la DA modérée ou grave qui n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou lorsque ces traitements sont déconseillés.

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif de Janus kinase 1 (JAK1) indiqué dans le traitement de la DA modérée ou grave réfractaire, notamment le soulagement du prurit, chez le patient de 12 ans ou plus présentant une réponse inadéquate aux autres médicaments à action générale (p. ex. les stéroïdes ou les médicaments biologiques), ou chez ceux chez qui ces traitements ne sont pas conseillés. La monographie stipule que l'abrocitinib peut être utilisé avec ou sans traitement topique médicamenteux de la DA. La monographie de l'abrocitinib contient un encadré mettant en garde contre le risque d'infections graves, de tumeurs malignes et de thrombose. On recommande d'interrompre le traitement par l'abrocitinib en cas d'infection grave, de sepsie ou d'infection opportuniste jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée. L'abrocitinib est offert en comprimés oraux de 50 mg, 100 mg et 200 mg. La posologie recommandée dans la monographie est de 100 mg ou 200 mg par voie orale une fois par jour, chez l'adolescent ou l'adulte de moins de 65 ans, selon les objectifs individuels du traitement et le risque éventuel de réactions indésirables. Pour les patients qui utilisent la posologie de 200 mg une fois par jour, si les symptômes sont maîtrisés à la semaine 12, on peut envisager

de réduire la dose à 100 mg par jour. Comparativement aux patients qui maintiennent la dose de 200 mg, le risque de réactions indésirables graves diminue chez les patients qui réduisent leur dose à 100 mg après 12 semaines. Si les symptômes ne sont plus maîtrisés après la réduction de la dose, celle-ci peut être augmentée à 200 mg. Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose au-delà de 200 mg quotidiennement. La dose de départ recommandée chez les patients de 65 ans et plus est de 100 mg. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à < 60 ml/min) ou grave (DFGe < 30 ml/min), la dose recommandée d'abrocitinib doit être réduite de 50 %.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- un examen de six ECR à double insu (cinq contrôlés par placebo et un à comparateur actif), une étude de prolongation à long terme et trois CTI;
- la perspective de patients recueillie par des groupes de défense des intérêts des patients : l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD), Eczéma Québec et la Société canadienne de l'eczéma (SCE);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la DA;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

Trois groupes de défense des intérêts des patients ont répondu à l'appel d'observations de patients de l'ACMTS : l'ACPD, Eczéma Québec et la SCE. Eczéma Québec et l'ACPD ont élaboré un sondage en ligne et l'ont diffusé au moyen de leurs infolettres et d'autres canaux (56 répondants). La SCE a recueilli des données de sondage auprès de plus de 3 000 Canadiennes et Canadiens vivant avec la DA sur des sujets comme les répercussions de la maladie sur la qualité de vie, l'expérience des traitements à action générale, le cheminement des patients et les démangeaisons associées à la DA.

La grande majorité des patients sondés indiquent souffrir de symptômes comme les démangeaisons, les rougeurs, les éruptions cutanées répétées, le grattage fréquent, la peau sèche ou rugueuse, la peau craquelée, la desquamation, les saignements et l'épaississement de la peau. Les démangeaisons sont considérées comme le symptôme le plus lourd de la DA, car elles nuisent souvent au sommeil des patients. Les groupes de défense des intérêts des patients indiquent aussi que la DA a des répercussions négatives importantes sur de nombreux aspects de la vie quotidienne, dont la capacité à travailler ou à aller à l'école, et la participation aux activités sociales. Les répercussions de la DA sur le plan physique et

sur la qualité de vie peuvent causer une détresse psychologique. Les patients souhaitent avoir un traitement qui réduit les démangeaisons, diminue la fréquence des poussées, réduit l'inflammation et les éruptions cutanées, et améliore leur capacité à dormir et leur qualité de vie générale. Les patients, particulièrement les adolescents, veulent retrouver leur confiance afin d'être plus sociables, et les patients de couleur veulent éviter les changements visibles au pigment de la peau que peuvent entraîner le grattage, les poussées et les cicatrices associées à la DA.

Les patients touchés par la DA doivent souvent essayer de nombreux traitements avant de trouver celui qui convient à leur situation, et cette dernière peut changer au fil du temps. Les groupes de défense des intérêts des patients soulignent l'importance d'avoir plusieurs options de traitement disponibles pour veiller à répondre à chaque situation particulière des patients.

Observations de cliniciens

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS note que l'abrocitinib pourrait être un ajout utile aux options thérapeutiques actuellement disponibles contre la DA. L'abrocitinib pourrait être particulièrement utile aux patients qui présentent des contreindications aux agents immunosuppresseurs utilisés hors indication, qui n'y répondent pas ou qui présentent des effets indésirables associés à leur utilisation. L'abrocitinib pourrait aussi être une option de traitement pour les patients qui ont été traités par le dupilumab, mais qui y ont répondu de façon sous-optimale, qui présentent une conjonctivite grave ou d'autres effets secondaires oculaires associés à son utilisation, ou qui sont intolérants aux injections (p. ex. en raison de réactions graves au site d'injection), ou pour les patients qui préfèrent un traitement administré par voie orale.

Le clinicien expert note que l'abrocitinib devrait être utilisé en traitement d'appoint et que tous les patients devraient poursuivre leurs traitements à base d'émollients, de corticostéroïdes topiques ou d'inhibiteurs topiques de la calcineurine. L'abrocitinib ne devrait pas être utilisé en combinaison avec des immunosuppresseurs utilisés hors indication ou le dupilumab. Le clinicien peut concevoir que de nombreux spécialistes envisageraient d'essayer le méthotrexate et la cyclosporine avant d'amorcer un traitement par l'abrocitinib.

L'abrocitinib s'avère moins pertinent lorsque la DA est adéquatement maîtrisée par un traitement topique, la photothérapie ou un traitement immunosuppresseur intermittent employé hors des indications autorisées, ou encore par le dupilumab. L'abrocitinib devrait être évité chez les patients ayant des contreindications possibles aux inhibiteurs de JAK, comme les infections actives graves; les tumeurs malignes, notamment si une chimiothérapie est en cours comprenant des inhibiteurs de point de contrôle; une maladie hépatique grave; une maladie rénale grave; une grossesse ou l'allaitement; des antécédents d'événements thromboemboliques; et une maladie hématologique préexistante.

En général, les critères d'évaluation utilisés dans la pratique clinique sont comparables à ceux communément employés dans les essais cliniques sur les traitements de la DA. Parmi ces mesures des résultats, la réponse EASI-75 après 16 semaines de traitement est une mesure convenable de la réponse. Selon le clinicien expert, les patients qui amorcent un traitement par l'abrocitinib seraient réévalués après 16 semaines (selon les disponibilités de rendez-vous). Si le médecin juge alors que le patient répond au traitement, les évaluations suivantes peuvent avoir lieu tous les 6 mois. En l'absence de réponse adéquate après 16 semaines de traitement, le patient pourrait faire l'objet d'une nouvelle évaluation après 20 semaines.

Les critères anticipés d'abandon du traitement sont notamment l'incapacité d'obtenir une réponse d'importance clinique après 16 à 20 semaines, l'incapacité de maintenir une réponse adéquate à long terme pendant la phase d'entretien; l'apparition d'une hypersensibilité attribuable à l'abrocitinib; la survenue d'EI (p. ex. lymphopénie, neutropénie, thrombose artérielle, thromboembolie veineuse [TEV]), d'une infection grave ou d'un cancer pendant le traitement.

L'administration du médicament ne pose pas de défis particuliers. Toutefois, le diagnostic, le traitement et la surveillance des patients doivent être pris en charge par un spécialiste, par exemple un dermatologue pédiatre ou généraliste, ou encore un pédiatre ayant de l'expérience dans le traitement de la DA et un intérêt pour cette affection.

Groupes de cliniciens

Aucun groupe de cliniciens n'a répondu à l'appel d'observations aux fins de l'examen de l'abrocitinib.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les aspects ci-dessous sont les facteurs clés qui pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS sur le remboursement de l'abrocitinib :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- prescription;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Considérations de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Au Canada, l'accès à la photothérapie semble limité. Est-ce un fait ou une perception parmi les cliniciens et les dermatologues?	Le CCEM et le clinicien expert reconnaissent que la photothérapie est principalement accessible dans les régions urbaines, mais non rurales, et qu'il est important de tenir compte de cet obstacle dans le processus décisionnel.
Amorce du traitement	
Le traitement par l'abrocitinib serait-il instauré après l'échec d'un traitement antérieur par un médicament biologique?	Le CCEM, à l'instar du clinicien expert, estime que, d'un point de vue clinique, le patient qui n'obtient pas de réponse au dupilumab administré en combinaison avec l'un des immunomodulateurs, ou même en monothérapie, serait candidat à l'abrocitinib, bien que cette recommandation clinique soit entachée d'une forte incertitude compte tenu du manque de données probantes.

Considérations de mise en œuvre	Réponse
<p>Doit-on exiger que le patient fasse un essai de traitement adéquat avec la cyclosporine, le méthotrexate et la photothérapie (ou soit inadmissible à ceux-ci) avant de commencer l'abrocitinib?</p>	<p>Selon le CCEM, avant d'amorcer le traitement par l'abrocitinib, le patient doit avoir fait un essai adéquat des traitements suivants (ou y être inadmissible ou intolérant) : traitements topiques sur ordonnance aux doses maximales tolérées en combinaison avec la photothérapie (là où le traitement est offert), et traitements topiques sur ordonnance aux doses maximales tolérées en combinaison avec au moins un immunomodulateur à action générale parmi le méthotrexate, la cyclosporine, le mycophénolate mofétil ou l'azathioprine.</p> <p>Selon le clinicien expert, un essai portant sur deux de ces quatre immunomodulateurs devrait être envisagé avant de commencer l'abrocitinib.</p>
<p>Voici les critères d'amorce du traitement par le dupilumab selon le CCEM :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le traitement est offert au patient âgé de 12 ans ou plus atteint de DA modérée ou grave chez qui la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou pour qui ces traitements sont déconseillés. 2. Le patient a fait un essai adéquat de chacun des traitements suivants ou est inadmissible à ceux-ci : photothérapie (là où le traitement est offert), méthotrexate et cyclosporine. 3. Le patient a fait un essai adéquat de la photothérapie, du méthotrexate et de la cyclosporine, et il y a maladie réfractaire ou intolérance démontrée. 4. Le médecin fournit le score aux échelles EASI et IGA au moment de la première demande de remboursement. 5. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois. <p>Devrait-on appliquer à l'abrocitinib les critères d'amorce du traitement utilisés pour le dupilumab?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert conviennent que ces critères peuvent s'appliquer à l'abrocitinib. Le clinicien ajoute qu'il serait pratique d'envisager de raccourcir la durée de la première autorisation, en la faisant passer de 24 semaines (6 mois) à 16 à 20 semaines, et de procéder à l'évaluation de la demande de poursuite ou de renouvellement du traitement pour l'indication concernée.</p>
<p>L'administration antérieure de dupilumab (ou d'autres médicaments biologiques approuvés pour la DA) fera-t-elle partie des critères requis pour amorcer un traitement par l'abrocitinib?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert estiment que l'administration antérieure de dupilumab ne devrait pas être requise en tant que critère d'amorce du traitement par l'abrocitinib. Les deux médicaments devraient avoir une place équivalente dans la prise en charge de la population de patients visée par l'indication.</p>
<p>Dans la pratique clinique, quelle serait la définition d'un « essai adéquat » de traitement par la photothérapie (là où le traitement est offert), le méthotrexate et la cyclosporine chez un patient atteint de DA?</p>	<p>Voici la réponse du clinicien expert au CCEM concernant la définition d'un « essai adéquat » :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pour la photothérapie : durée typique du traitement de 12 semaines (à raison de 3 séances par semaine); • pour le méthotrexate : dose de 10 mg à 20 mg par semaine pendant 12 semaines; • pour la cyclosporine : dose de 2,5 mg/kg à 5 mg/kg par jour pendant 12 semaines. <p>Les patients qui obtiennent une réponse adéquate au méthotrexate ou à la cyclosporine peuvent diminuer la dose</p>

Considérations de mise en œuvre	Réponse
	d'entretien des deux médicaments avant la fin des 12 semaines, notamment pour la cyclosporine. La durée minimale nécessaire pour évaluer correctement la réponse aux deux médicaments est de 12 semaines.
En pratique clinique, comment définirait-on l'inadmissibilité d'un patient atteint de DA au traitement par le méthotrexate ou la cyclosporine?	Selon le clinicien expert, les patients seraient inadmissibles en fonction de facteurs de risque ou d'éventuels EI des interventions. Le CCEM fait également remarquer que l'inadmissibilité est décrite en détail dans les monographies du méthotrexate ou de la cyclosporine.
La recommandation du CCEM concernant le dupilumab comprenait les trois considérations de mise en œuvre suivantes : 1. À la lumière des essais, la DA de modérée à grave se définit par un score EASI égal ou supérieur à 16 ou un score IGA de 3 ou 4. 2. La maîtrise adéquate et la maladie réfractaire se définissent le mieux à l'aide de critères semblables à ceux utilisés dans les ECR sur le dupilumab, comme l'atteinte d'une réponse EASI-75. 3. La photothérapie n'est pas accessible dans toutes les provinces et tous les territoires. L'inaccessibilité géographique à la photothérapie ne devrait pas empêcher les patients d'avoir accès au dupilumab s'il est indiqué. Ces trois considérations devraient-elles également s'appliquer à l'abrocitinib?	Selon le CCEM et le clinicien expert, ces considérations de mise en œuvre sont pertinentes pour le remboursement de l'abrocitinib et devraient figurer dans la recommandation.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
Voici les critères de renouvellement du remboursement du dupilumab selon le CCEM : 1. À la demande de renouvellement du remboursement, le médecin doit démontrer l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une réponse EASI-75 six mois après le début du traitement. 2. Le médecin doit démontrer le maintien de la réponse EASI-75 par rapport au début du traitement tous les six mois pour les autorisations ultérieures. Devrait-on appliquer à l'abrocitinib les critères de renouvellement recommandés pour le dupilumab?	Selon le clinicien expert, il est possible d'appliquer ces critères de renouvellement à l'abrocitinib, mais un temps d'attente de 6 mois (24 semaines) après le début du traitement pourrait s'avérer trop long et devoir être réduit, par exemple, à un intervalle de 16 à 20 semaines, puis passer à tous les 6 mois par la suite.
Prescription	
L'abrocitinib doit-il être prescrit en consultation avec un dermatologue ou un autre spécialiste?	Le CCEM, en accord avec le clinicien expert, indique que le diagnostic et le traitement de la DA, ainsi que la surveillance des patients, devraient être assurés par un spécialiste, par exemple un dermatologue pédiatre ou généraliste, ou un pédiatre qui s'intéresse à la DA.

Considérations de mise en œuvre	Réponse
Peut-on utiliser l'abrocitinib en combinaison avec d'autres inhibiteurs des JAK, des ARMM biologiques, la photothérapie ou des immunosuppresseurs?	Le CCEM et le clinicien expert sont d'avis que l'abrocitinib ne devrait pas être utilisé en combinaison avec d'autres traitements à action générale contre la DA (en raison du manque de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité de telles associations).
Généralisabilité	
Les essais inclus ayant duré de 12 à 16 semaines, et le suivi le plus long, 48 semaines, considèrerait-on, à la lumière des données probantes disponibles, que l'innocuité à long terme de l'upadacitinib a pu être établie avec certitude?	Le CCEM et le clinicien expert admettent que les données probantes actuelles ne permettent pas d'établir le profil d'innocuité à long terme de l'abrocitinib dans le traitement de la DA.

ARMM = antirhumatismaux modificateurs de la maladie; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DA = dermatite atopique; EASI = Indice d'étendue et de gravité de l'exéma; ECR = essai clinique randomisé; IGA = évaluation globale réalisée par le chercheur; JAK = Janus kinase; réponse EASI-75 = amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Les données probantes utilisées dans le cadre du présent examen sont tirées d'une revue systématique de la documentation portant sur des études pivots et de phase III, complétée par l'examen d'études supplémentaires visant à combler les lacunes majeures associées aux données probantes issues des ECR. La revue systématique porte sur 6 ECR de phase III à double insu : 2 essais contrôlés par placebo de 12 semaines portant sur l'abrocitinib en monothérapie contre la DA (JADE MONO-1 [N = 387] et JADE MONO-2 [N = 391]); 2 essais contrôlés par placebo portant sur l'abrocitinib en traitement combiné contre la DA (JADE COMPARE [N = 838 adultes] et JADE TEEN [N = 287 adolescents]); un essai à comparateur actif de 26 semaines comparant l'abrocitinib au dupilumab en traitement combiné (JADE DARE [N = 727]); et un essai à méthodologie de retrait avec répartition aléatoire contrôlé par placebo portant sur une population enrichie de patients répondant au traitement (JADE REGIMEN [N = 789]). Les données probantes de ces études sont complétées par les résultats intermédiaires d'une étude de prolongation à long terme (JADE EXTEND) et de trois CTI.

Les études incluses évaluent une variété de résultats qui sont importants dans la prise en charge de la DA, dont la gravité globale de la DA (p. ex. indice EASI et IGA), la gravité des démangeaisons (p. ex. échelle PP-NRS), les symptômes (p. ex. POEM et échelle PSAAD), la QVLS (p. ex. le DLQI et le CDLQI), la fatigue (p. ex. évaluation FACIT-F), l'anxiété et la dépression rapportées par le patient, et le besoin de médicaments additionnels contre la DA (p. ex. jours sans corticostéroïdes). De plus, l'essai JADE REGIMEN examine l'utilisation de l'abrocitinib (100 mg ou 200 mg, une fois par jour) en traitement d'entretien chez les patients qui obtiennent une réponse initiale à la dose quotidienne d'abrocitinib de 200 mg en évaluant le délai avant l'aggravation aiguë de l'état du patient (c.-à-d. poussée de la maladie selon des critères normalisés).

Les critères d'admissibilité aux ECR inclus sont semblables, outre les différences dans les fourchettes d'âge pour les études sur l'abrocitinib en traitement combiné (JADE COMPARE et JADE DARE sont limitées aux adultes alors que JADE TEEN est limitée aux adolescents) et le besoin de présenter une réponse à l'abrocitinib à 200 mg pour participer à la phase randomisée de JADE REGIMEN. Tous les essais admettent des patients ayant une DA modérée ou grave et présentant une réponse inadéquate aux traitements topiques. Cela reflète l'indication qui a été initialement soumise à Santé Canada et à l'ACMTS; cependant, l'indication approuvée reflète une population plus restreinte (c.-à-d. les patients atteints de DA modérée ou grave réfractaire et présentant une réponse inadéquate aux autres médicaments à action générale). La proportion de patients ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale de la DA dans les essais inclus va comme suit : 48,3 % dans JADE MONO-1; 41,4 % dans JADE MONO-2; 43,2 % dans JADE COMPARE; 47,9 % dans JADE DARE; 25,6 % dans JADE TEEN et 59,5 % (à la fois dans la phase d'induction en mode ouvert et dans la phase de traitement à double insu) dans JADE REGIMEN.

Efficacité

Dans l'essai à comparateur actif portant sur l'abrocitinib en traitement combiné (JADE DARE), le traitement par l'abrocitinib à 200 mg une fois par jour est supérieur au dupilumab toutes les 2 semaines pour ce qui est de l'obtention d'une réponse EASI-90 (amélioration de 90 % du score EASI initial) et IGA dans les 20 premières semaines suivant l'amorce du traitement, mais il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les 2 médicaments à la semaine 26.

Lorsqu'il est utilisé en monothérapie et en traitement combiné, l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour entraîne une augmentation statistiquement significative de la proportion de patients qui présentent des réponses EASI-75 et IGA à 12 semaines comparativement au placebo (c.-à-d. les critères d'évaluation principaux). Les différences ajustées pour l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour (respectivement) comparativement au placebo pour la réponse EASI-75 dans chacun des essais vont comme suit : JADE MONO-1 (27,9 % [IC à 95 % de 17,4 à 38,3; P < 0,0001] et 51,0 % [IC à 95 % de 40,5 à 61,5; P < 0,0001]), JADE MONO-2 (33,9 % [IC à 95 % de 23,3 à 44,4; P < 0,0001] et 50,5 % [IC à 95 % de 40,0 à 60,9; P < 0,0001]), JADE COMPARE (31,9 % [IC à 95 % de 22,2 à 41,6; P < 0,0001] et 43,2 % [IC à 95 % de 33,7 à 52,7; P < 0,0001]) et JADE TEEN (26,5 % [IC à 95 % de 13,1 à 39,8; P = 0,0002] et 29,4 % [IC à 95 % de 16,3 à 42,5; P < 0,0001]). Des résultats semblables sont observés pour la réponse IGA à la semaine 12 comparativement au placebo : JADE MONO-1 (15,8 % [IC à 95 % de 6,8 à 24,8; P = 0,0037] et 36,0 % [IC à 95 % de 26,2 à 45,7; P < 0,0001]), JADE MONO-2 (19,3 % [IC à 95 % de 9,6 à 29,0; P = 0,0008] et 28,7 % [IC à 95 % de 18,6 à 38,8; P < 0,0001]), JADE COMPARE (23,1 % [IC à 95 % de 14,7 à 31,4; P < 0,0001] et 34,8 % [IC à 95 % de 26,1 à 43,5; P < 0,0001]) et JADE TEEN (16,7 % [IC à 95 % de 3,5 à 29,9; P = 0,0147] et 20,6 % [IC à 95 % de 7,3 à 33,9; P = 0,0030]). Le clinicien expert note que les résultats pour la réponse EASI-75 et IGA comparativement au placebo sont cliniquement importants.

Dans le sous-groupe de patients ayant déjà pris un immunosuppresseur à action générale contre la DA, les différences ajustées pour l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour (respectivement) comparativement au placebo pour la réponse IGA vont comme suit : JADE MONO-1 (9,1 % [IC à 95 % de -1,2 à 19,4] et 36,2 % [IC à 95 % de 22,7 à 49,7]), JADE MONO-2 (20,4 % [IC à 95 % de 6,7 à 34,1] et 26,9 % [IC à 95 % de 12,1 à 41,6]), JADE COMPARE (27,5 % [IC à 95 % de 14,4 à 40,6] et 43,9 % [IC à 95 % de 30,7 à 57,1]) et JADE TEEN (18,6 % [IC à 95 % de -1,7 à 38,9] et 41,7 % [IC à 95 % de 18,0 à 65,3]). Pour la

réponse EASI-75, les différences ajustées pour l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour (respectivement) comparativement au placebo vont comme suit : JADE MONO-1 (17,0 % [IC à 95 % de 2,6 à 31,4] et 49,3 % [IC à 95 % de 33,8 à 64,7]), JADE MONO-2 (30,9 % [IC à 95 % de 16,4 à 45,3] et 54,6 % [IC à 95 % de 39,4 à 69,7]), JADE COMPARE (49,1 % [IC à 95 % de 35,5 à 62,7] et 63,0 % [IC à 95 % de 50,3 à 75,7]) et JADE TEEN (24,7 % [IC à 95 % de -1,7 à 51,1] et 39,0 % [IC à 95 % de 12,4 à 65,7]).

Une proportion statistiquement plus importante de patients dans les deux groupes recevant l'abrocitinib montre une réponse EASI-90 à la semaine 12 dans les essais JADE MONO-1, JADE MONO-2 et JADE TEEN, et à la semaine 16 dans JADE COMPARE. Dans le même ordre d'idée, une proportion statistiquement plus importante de patients dans les deux groupes recevant l'abrocitinib montre une réponse EASI-100 à la semaine 12 dans les essais JADE MONO-1 et JADE MONO-2, et à la semaine 16 dans JADE COMPARE. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de l'abrocitinib et du placebo pour ce qui est de la réponse EASI-90 dans JADE TEEN.

Selon les groupes de défense des intérêts des patients et le clinicien expert, les démangeaisons sont le symptôme le plus lourd de la DA. Dans la monographie et les essais étudiant l'abrocitinib en traitement combiné, une proportion plus grande de patients recevant l'une des deux doses d'abrocitinib obtiennent une réponse PP-NRS4 (soit une amélioration d'au moins 2 points à l'échelle PP-NRS). Les différences ajustées pour l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour (respectivement) comparativement au placebo pour la réponse PP-NRS4 dans chacun des essais vont comme suit : JADE MONO-1 (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] : 22,5 % [IC à 95 % de 10,3 à 34,8; P = 0,0003] et 41,7 % [IC à 95 % de 29,6 à 53,9; P < 0,0001]), JADE MONO-2 (DMMC : 33,7 % [IC à 95 % de 22,8 à 44,7; P < 0,0001] et 43,9 [IC à 95 % de 32,9 à 55,0; P < 0,0001]), JADE COMPARE (18,1 % [IC à 95 % de 6,2 à 30,0; P = 0,0045] et 32,7 % [IC à 95 % de 21,0 à 44,4; P < 0,0001] à 16 semaines), JADE TEEN (22,8 % [IC à 95 % de 8,0 à 37,7; P = 0,0035] et 25,6 % [IC à 95 % de 10,6 à 40,6; P = 0,0013] à 12 semaines). Les résultats sont statistiquement significatifs pour toutes les comparaisons à l'exception de celles de l'essai JADE TEEN (en raison de l'échec d'une analyse statistique précédant ce critère dans la hiérarchisation des tests [c.-à-d. réponse PP-NRS4 à 4 semaines pour le groupe recevant l'abrocitinib à 100 mg]) et sont considérés comme étant cliniquement importants par l'expert consulté par l'ACMTS. Aucune analyse par sous-groupes n'est effectuée pour la réponse PP-NRS4 dans les essais contrôlés par placebo. Dans l'essai JADE DARE, pour le critère d'évaluation principal de la réponse PP-NRS4 à la semaine 2, l'abrocitinib à 200 mg une fois par jour est supérieur au dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines (48,2 % contre 25,5 %; 22,6 % [IC à 95 % de 15,8 à 29,5; P < 0,0001]). La différence entre les groupes pour l'abrocitinib à 200 mg une fois par jour comparativement au dupilumab toutes les 2 semaines diminue au fil du temps et est semblable entre les 2 groupes à partir de la semaine 12.

Les patients vivant avec une DA modérée ou grave peuvent avoir des problèmes de sommeil en raison des symptômes de la maladie, particulièrement les démangeaisons persistantes. Les doses de 100 mg et de 200 mg d'abrocitinib une fois par jour entraînent des améliorations statistiquement significatives au FACIT-F comparativement au placebo dans les essais JADE MONO-1 (DMMC : 3,6 [IC à 95 % de 0,9 à 6,4; P = 0,0102] et 4,5 [IC à 95 % de 1,8 à 7,3; P = 0,0013], respectivement) et JADE MONO-2 (DMMC : 3,3 [IC à 95 % de 0,8 à 5,9; P = 0,0107] et 4,3 [IC à 95 % de 1,8 à 6,9; P = 0,0010], respectivement). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes de l'abrocitinib et du placebo pour le plus petit sous-ensemble de patients adolescents qui ont répondu au FACIT-F, version pédiatrique. Pour ce qui est des essais portant sur l'abrocitinib en traitement combiné, l'échelle FACIT-F n'est

pas évaluée dans JADE COMPARE, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'abrocitinib et le placebo au FACIT-F, version pédiatrique dans l'essai JADE TEEN. Aucune analyse par sous-groupes n'est effectuée pour le FACIT-F et le FACIT-F, version pédiatrique.

Les groupes de défense des intérêts des patients et le clinicien expert indiquent que la DA peut avoir des répercussions négatives importantes sur le bien-être mental des patients et que ces derniers sont vulnérables à la dépression. Les essais sur la monothérapie et l'essai sur les traitements combinés chez les adultes montrent que les doses quotidiennes de 100 mg et de 200 mg d'abrocitinib procurent des améliorations statistiquement significatives aux scores d'anxiété et de dépression de l'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (ÉHAD) comparativement au placebo. Il n'y a pas de différence statistiquement significative à l'ÉHAD entre les groupes de l'abrocitinib et du placebo dans JADE TEEN ni entre les groupes de l'abrocitinib et du dupilumab dans JADE DARE. Aucune analyse par sous-groupes n'est effectuée pour l'ÉHAD.

Les groupes de défense des intérêts des patients notent l'importance d'avoir des traitements qui améliorent la qualité de vie des personnes vivant avec la DA modérée ou grave. Les essais inclus évaluent la QVLS au moyen des instruments DLQI pour les adultes et CDLQI pour les adolescents. Le traitement par l'abrocitinib à 100 mg et 200 mg quotidiennement est associé à une amélioration statistiquement plus importante (c.-à-d. des scores plus bas) au DLQI que le placebo dans JADE MONO-1 (DMMC : -2,8 [IC à 95 % de -4,8 à -0,8; P = 0,0072] et -4,9 [IC à 95 % de -6,9 à -2,9; P < 0,0001] à 12 semaines), JADE MONO-2 (DMMC : -4,4 [IC à 95 % de -6,2 à -2,7; P < 0,0001] et -5,9 [IC à 95 % de -7,7 à -4,2; P < 0,0001] à 12 semaines) et JADE COMPARE (DMMC : -2,8 [IC à 95 % de -3,9 à -1,7; P < 0,0001] et -5,6 [IC à 95 % de -6,7 à -4,5; P < 0,0001] à 16 semaines). De manière semblable, le traitement par l'abrocitinib à 100 mg et 200 mg quotidiennement est associé à une amélioration statistiquement plus importante au CDLQI que le placebo dans JADE TEEN (DMMC : -2,3 [IC à 95 % de -3,7 à -0,8; P = 0,0026] et -2,3 [IC à 95 % de -3,8 à -0,9; P = 0,0018], respectivement). Pour les sous-groupes d'adolescents recevant une monothérapie, seul le groupe recevant la dose quotidienne de 200 mg montre une amélioration statistiquement significative au CDLQI comparativement au placebo. Dans JADE DARE, la variation du score initial au DLQI est plus importante dans le groupe recevant 200 mg d'abrocitinib que dans le groupe recevant le dupilumab de la semaine 2 à la semaine 20; cependant, la différence entre les groupes de l'abrocitinib et du dupilumab diminue au fil du temps et n'est plus statistiquement significative à la semaine 26. Aucune analyse par sous-groupes n'est effectuée pour le DLQI et le CDLQI.

Le traitement par l'une des deux doses d'abrocitinib entraîne habituellement des améliorations statistiquement significatives aux critères d'évaluation secondaires additionnels comparativement au placebo, notamment au PSAAD, au score de la dermatite atopique (SCORAD), au POEM, au questionnaire court à 36 éléments (SF-36), version 2, et à l'évaluation globale réalisée par le patient (PtGA, pour *Patient Global Assessment*), bien que la plupart de ces critères d'évaluation soient analysés à l'extérieur du plan d'analyse statistique hiérarchique. L'essai JADE DARE montre que l'abrocitinib est supérieur au dupilumab pour ce qui est de l'amélioration au SCORAD et au POEM dans les premières semaines suivant l'amorce du traitement, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative à la semaine 26. Aucune analyse par sous-groupes n'est effectuée pour ces critères d'évaluation.

Les analyses exploratoires montrent que l'amorce du traitement par la dose quotidienne de 200 mg d'abrocitinib est généralement plus efficace que la dose de 100 mg pour l'obtention d'une réponse au traitement dans le délai de 12 à 16 semaines étudié dans les essais

cliniques de phase III. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS note que les spécialistes vont probablement amorcer le traitement à la dose plus élevée chez la plupart des patients, puis envisager de réduire la dose selon la réponse au traitement ou la tolérabilité. Cette approche visant à réduire la dose de 200 mg est conforme aux recommandations posologiques de la monographie (c.-à-d. pour les patients utilisant la posologie quotidienne de 200 mg, après la maîtrise des symptômes, envisager de réduire à 100 mg une fois par jour).

Innocuité

Les doses quotidiennes d'abrocitinib de 100 mg et 200 mg sont généralement bien tolérées et entraînent peu d'événements indésirables graves (EIG) et de retraits en raison d'un événement indésirable (RREI) jusqu'à la semaine 16 dans les essais de phase III et à la semaine 48 dans l'analyse intermédiaire de l'étude de prolongation (JADE EXTEND). Aucune analyse par sous-groupes fondée sur une exposition antérieure à au moins un traitement à action générale de la DA n'est effectuée pour les événements indésirables.

Dans les essais sur la monothérapie (JADE MONO-1 et JADE MONO-2), la proportion de patients présentant au moins un événement indésirable (EI) est plus grande dans les groupes recevant une dose quotidienne d'abrocitinib de 100 mg (69,2 % et 62,7 %) et de 200 mg (77,9 % et 65,8 %) que dans les groupes recevant le placebo (57,1 % et 53,8 %). La fréquence des nausées, des céphalées et de l'acné est au moins de 5 % plus élevée chez les patients traités par l'abrocitinib que par le placebo. La proportion de patients présentant au moins un EIG est semblable entre les groupes de l'abrocitinib (3,2 % dans les deux groupes) et le groupe du placebo (3,9 %) dans l'essai JADE MONO-1. Dans JADE MONO-2, cette proportion est de 3,2 % dans le groupe de l'abrocitinib à 100 mg une fois par jour, de 1,3 % dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg une fois par jour, et de 1,3 % dans le groupe du placebo. Dans JADE MONO-1, la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un EI est de 9,1 % dans le groupe du placebo et de 5,8 % à la fois dans les groupes de l'abrocitinib à 100 mg et 200 mg. Dans JADE MONO-2, cette proportion est de 12,8 % dans le groupe du placebo, de 3,8 % dans le groupe de l'abrocitinib à 100 mg et de 3,2 % dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg. Les RREI incluent des événements catégorisés comme étant une aggravation de la DA, ce qui contribue à la forte proportion de retraits dans les groupes du placebo dans les essais sur la monothérapie. Les infections graves et les infections opportunistes sont rares dans ces essais. Une élévation du taux de créatine kinase (CK) dans le sang est observée chez davantage de patients dans les groupes de l'abrocitinib que dans le groupe du placebo. On ne rapporte pas de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs ni d'événements de thromboembolie dans les essais.

Lorsque l'abrocitinib est utilisé en traitement combiné chez les adultes, la proportion de patients présentant au moins un EI apparu au traitement est plus élevée dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg (61,9 %) que dans les groupes de l'abrocitinib à 100 mg (50,8 %), du dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines (50,0 %) et du placebo (53,4 %) dans l'essai JADE COMPARE. Dans JADE DARE, la proportion de patients présentant au moins un EI apparu au traitement est plus élevée dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg (74,0 %) que dans le groupe du dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines (65,5 %). La plupart des événements sont de gravité légère ou modérée dans les essais JADE COMPARE et JADE DARE. Les nausées, les céphalées et l'acné sont les EI les plus fréquemment déclarés dans les groupes de l'abrocitinib et la conjonctivite est l'EI le plus fréquent dans le groupe du dupilumab. La proportion de patients présentant au moins un EIG est de 3,8 % dans le groupe du placebo, de 2,5 % dans le groupe de l'abrocitinib à 100 mg, de 0,9 % dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg et de 0,8 % dans le groupe du dupilumab dans l'essai JADE COMPARE, et de 1,7 %

dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg et de 1,6 % dans le groupe du dupilumab dans l'essai JADE DARE. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un EI est de 3,8 % dans le groupe du placebo, de 2,5 % dans le groupe de l'abrocitinib à 100 mg, de 4,4 % dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg et de 3,3 % dans le groupe du dupilumab dans l'essai JADE COMPARE, et de 3,3 % dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg et de 2,5 % dans le groupe du dupilumab dans l'essai JADE DARE.

Lorsque l'abrocitinib est utilisé en traitement combiné chez les adolescents (JADE TEEN), la proportion de patients présentant au moins un EI est plus élevée dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg (62,8 %) que dans les groupes de l'abrocitinib à 100 mg (56,8 %) et du placebo (52,1 %). La nausée et l'acné sont plus courantes dans les groupes de l'abrocitinib que du placebo. Deux EIG sont déclarés dans le groupe du placebo et 1 EIG est déclaré dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un EI est de 2,1 % dans le groupe du placebo, de 1,1 % dans le groupe de l'abrocitinib à 100 mg et de 2,1 % dans le groupe de l'abrocitinib à 200 mg.

Les infections graves et les infections opportunistes sont rares dans les essais sur les traitements combinés. Des cas de zona et d'élévation de la CK dans le sang sont rapportés chez davantage de patients dans les groupes de l'abrocitinib que du placebo à la fois dans les essais JADE COMPARE et JADE TEEN. On ne rapporte pas de tumeurs malignes, d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs ni de TEV durant les essais chez les patients traités par l'abrocitinib (une tumeur maligne est rapportée chez un patient traité par le dupilumab dans l'essai JADE COMPARE).

Évaluation critique

Les patients répartis aléatoirement sont stratifiés selon des facteurs pronostiques pertinents dans les essais JADE MONO-1, JADE MONO-2 et JADE TEEN (c.-à-d. la gravité de la DA de départ [modérée ou grave] dans les trois essais et l'âge [< 18 ans ou ≥ 18 ans] dans les essais JADE MONO-1 et JADE MONO-2). Il n'y a pas de stratification au moment de la répartition aléatoire dans l'essai JADE COMPARE, alors que la stratification est fondée sur l'âge seulement (< 18 ans ou ≥ 18 ans) dans l'essai JADE REGIMEN et sur la gravité de la DA au départ dans l'essai JADE DARE. Les caractéristiques de départ et démographiques sont généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement de chacun des essais. Les traitements à l'étude sont administrés à double insu et avec double placebo pour maintenir l'insu dans les essais JADE COMPARE et JADE DARE afin de tenir compte de l'administration orale de l'abrocitinib et par injection sous-cutanée du dupilumab. Les profils d'EI de l'abrocitinib et des comparateurs (placebo ou dupilumab) sont peu susceptibles de compromettre l'insu dans l'ensemble des études incluses. Comme les études sont contrôlées par placebo, il est possible que certains patients aient déduit le traitement qui leur est attribué en raison de l'amélioration ou de l'absence d'amélioration de la DA au cours de la période de l'étude, ainsi que de l'utilisation d'un médicament de secours, qui est survenue chez une plus grande proportion de patients des groupes du placebo. Les RREI incluent des événements catégorisés comme étant une aggravation de la DA, ce qui contribue à la forte proportion de retraits dans les groupes du placebo dans les études sur la monothérapie. L'observance des traitements à l'étude est évaluée en comptant le nombre de médicaments lors de chaque visite et l'observance médiane est de 100 % dans tous les groupes de traitement. Peu de patients se sont retirés des essais à traitements combinés (le taux d'achèvement varie de 89,3 % à 96,8 % dans les groupes de traitement), mais les taux d'achèvement sont beaucoup plus faibles dans les groupes du placebo des essais sur la monothérapie (79,2 % dans JADE MONO-1 et 66,7 % dans JADE MONO-2) que dans les

groupes de l'abrocitinib (fourchette de 86,5 % à 91,0 %). Il n'y a pas eu d'analyse en intention de traiter en bonne et due forme; cependant, les ensembles d'analyse intégraux comprennent presque tous les patients répartis aléatoirement, et des analyses de sensibilité sont effectuées pour déterminer les répercussions des données manquantes. Il y a davantage de données manquantes dans les groupes du placebo des études et cela peut avoir faussé les résultats à l'avantage des traitements actifs, puisque les approches utilisées pour les analyses et l'imputation des données manquantes supposent qu'il s'agit d'omissions aléatoires (p. ex. les données manquantes sont imputées comme s'il s'agissait d'un patient ne répondant pas au traitement); cependant, de nombreuses analyses de sensibilité sont effectuées pour déterminer les répercussions des données manquantes, et les résultats demeurent robustes.

Tous les critères d'évaluation au sein des plans d'analyse statistique hiérarchique sont statistiquement significatifs dans les essais JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE et JADE DARE. L'analyse statistique hiérarchique est arrêtée au premier critère d'évaluation secondaire de l'essai JADE TEEN (c.-à-d. la réponse PP-NRS4); cependant, le promoteur continue de calculer et de déclarer les valeurs de P pour les critères d'évaluation secondaires restants (c.-à-d. que les valeurs de P nominales sont considérées comme descriptives). Les analyses par sous-groupes, les critères d'évaluation secondaires et les critères d'évaluation exploratoires sont testés sans être ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples, et toutes les valeurs de P sont considérées comme nominales. Les analyses par sous-groupes pour les patients ayant déjà reçu au moins un traitement à action générale de la DA sont limitées aux critères d'évaluation primaires et secondaires (p. ex. les réponses IGA et EASI-75). On observe des déséquilibres dans la gravité de la maladie de départ entre les groupes de traitements dans les analyses par sous-groupes fondées sur l'exposition antérieure à au moins un traitement à action générale de la DA. Dans l'ensemble, le clinicien expert indique que ces analyses laissent croire que la réponse à l'abrocitinib serait probablement semblable sans égard à l'exposition antérieure à un traitement à action générale de la DA.

Les critères diagnostiques utilisés dans le processus de sélection des études incluses sont conformes à la pratique clinique canadienne pour l'identification des patients atteints de DA modérée ou grave. Dans l'ensemble, le clinicien expert indique que les populations admises aux essais inclus reflètent convenablement la population cible au Canada. Il note que les critères d'évaluation primaires (EASI et IGA) sont cliniquement importants et peuvent être évalués dans la pratique canadienne pour déterminer la réponse au traitement par l'abrocitinib (c.-à-d. afin d'établir les critères de renouvellement pour le remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics).

La DA est une maladie chronique et l'abrocitinib serait probablement utilisé en traitement à long terme chez les patients qui ont besoin d'un traitement à action générale. Les essais contrôlés par placebo sont de courte durée (de 12 à 16 semaines) et des données limitées sont disponibles sur les essais à plus long terme (JADE EXTEND et JADE REGIMEN) au moment du présent examen. Les rapports complets sur les études à plus long terme aideront à déterminer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'abrocitinib dans le traitement de la DA.

Comparaisons indirectes

Description des études

L'ACMTS évalue et résume trois CTI : deux CTI non publiées soumises par le promoteur (une méta-analyse en réseau [MR] et une comparaison indirecte ajustée par appariement [CIAA]) et une CTI publiée par l'Institute for Clinical and Economic Review. Les MR comparent l'abrocitinib

au dupilumab, à l'upadacitinib et au tralokinumab, et plusieurs médicaments qui ne sont pas à l'étude par Santé Canada ou l'ACMTS au moment du présent examen (p. ex. le némolizumab, le lébrikizumab et le baricitinib). La CIAA compare l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour à la cyclosporine et au méthotrexate (2 médicaments qui ne sont pas approuvés par Santé Canada dans le traitement à action générale de la DA, mais qui sont couramment utilisés au Canada).

Effacité

Population ayant déjà été exposée à un traitement à action générale de la DA (analyse par sous-groupes tirée de la MR du promoteur)

Les analyses par sous-groupes pour les patients déclarant un échec de traitement de la DA par un immunosuppresseur à action générale avant la participation à l'étude sont limitées aux réponses IGA et EASI-75 pour les études sur la monothérapie. Les comparaisons n'ont pu être effectuées que pour l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour, le dupilumab à 200 mg ou à 300 mg toutes les 2 semaines, et le placebo. Les rapports de cotes pour la réponse IGA sont les suivants : l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au placebo (██████████), l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au dupilumab à 200 mg ou 300 mg toutes les 2 semaines (██████████) et l'abrocitinib à 200 mg comparativement à l'abrocitinib à 100 mg (██████████). Les rapports de cotes pour la réponse EASI-75 sont les suivants : l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au placebo (██████████), l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au dupilumab à 200 mg ou 300 mg toutes les 2 semaines (██████████), l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines (██████████), et l'abrocitinib à 200 mg comparativement à l'abrocitinib à 100 mg (██████████).

Les analyses par sous-groupes pour les patients ayant subi un échec thérapeutique avec des immunosuppresseurs à action générale avant l'admission à l'étude sont limitées à un seul critère d'évaluation composite (réponse EASI-50 et amélioration ≥ 4 points au DLQI) dans la MR sur les traitements combinés. Les comparaisons n'ont pu être effectuées que pour l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg une fois par jour, le dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines, et le placebo. Les rapports de cotes pour la réponse EASI-50 et une amélioration d'au moins 4 points au DLQI sont les suivants : l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au placebo (██████████), l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement comparativement au dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines (██████████), et l'abrocitinib à 200 mg comparativement à l'abrocitinib à 100 mg (██████████).

Population globale

Dans la MR du promoteur, l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement, l'upadacitinib à 30 mg et à 15 mg quotidiennement, et le dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines (██████████). D'après les améliorations au EASI, l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement est (██████████) lorsque ces traitements sont utilisés en monothérapie. Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des traitements topiques, l'abrocitinib à 200 mg quotidiennement est (██████████). Les résultats de la MR de l'Institute for Clinical and Economic Review sont généralement semblables à ceux présentés par le promoteur en ce qui concerne l'efficacité comparative de l'abrocitinib à 200 mg par jour. La MR du promoteur ne compare pas l'abrocitinib à 100 mg par jour aux autres comparateurs (seulement au placebo). Cependant, dans la MR de l'Institute for Clinical and Economic Review, on rapporte que pour la plupart des résultats en matière d'efficacité, l'abrocitinib à 100 mg est soit inférieur

ou parfois comparable à l'upadacitinib (30 mg et 15 mg une fois par jour), à l'abrocitinib à 200 mg par jour et au dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines, alors qu'il est supérieur (ou parfois comparable) au tralokinumab à 300 mg toutes les 2 semaines et au placebo.

Selon la CIAA soumise par le promoteur, l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg par jour [REDACTED] que la cyclosporine et le méthotrexate.

Innocuité

Dans les MAR, les EI apparus au traitement et les arrêts du traitement en raison d'EI sont [REDACTED]. Selon la CIAA soumise par le promoteur, l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg par jour [REDACTED] lorsqu'on le compare à la cyclosporine et au méthotrexate. Aucune analyse par sous-groupes n'a été effectuée pour les critères d'évaluation liés aux EI.

Évaluation critique

Les analyses par sous-groupes pour les patients ayant subi un échec thérapeutique avec des immunosuppresseurs à action générale avant l'admission à l'étude sont limitées aux réponses IGA et EASI-75 pour les MR sur la monothérapie, et à un seul critère d'évaluation composite (réponse EASI-50 et amélioration ≥ 4 points au DLQI) dans les MR sur les traitements combinés. En raison du faible nombre de patients dans l'essai LIBERTY AD ADOL ayant déjà été exposés à au moins un traitement à action générale de la DA (n = 11 pour le groupe du dupilumab à 200 mg ou 300 mg toutes les 2 semaines et n = 9 pour le groupe du placebo), l'estimation de l'effet dans la MR sur la monothérapie pour la réponse IGA est hautement incertaine. De manière semblable aux analyses primaires de la MR, [REDACTED]

La MR soumise par le promoteur ne fait pas état de l'efficacité et de l'innocuité comparatives de l'abrocitinib à 100 mg par rapport aux autres traitements. De plus, et surtout, il n'est pas possible de tirer des conclusions quant à l'efficacité à long terme de l'abrocitinib par rapport aux comparateurs actifs qui sont pertinents pour le présent examen, car les résultats des études examinées dans la MR ont été obtenus sur une durée relativement courte, ce qui ne tient pas compte de la nature chronique de la DA. On note aussi une incertitude attribuable à l'hétérogénéité inhérente des essais des réseaux. Le manque de précision de certains des résultats vient également compromettre la robustesse de l'efficacité comparative. Les résultats de la CTI fournie par le promoteur doivent donc être interprétés avec prudence. Quant à la conclusion de la CIAA, il faut tenir compte de la nature hautement instable des comparaisons indirectes sans comparateur commun qui, bien qu'elles soient meilleures que les comparaisons naïves, sont tout de même très tendancieuses. Tant qu'il n'y aura pas de données probantes directes disponibles, les différences sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité entre l'abrocitinib et la cyclosporine ou le méthotrexate demeureront non concluantes.

Autres données probantes pertinentes

Description des études

JADE EXTEND est une étude de phase III à répartition aléatoire, multicentrique, à quadruple insu et toujours en cours évaluant l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'abrocitinib, avec ou sans médicament topique, chez les patients de 12 ans ou plus atteints de DA modérée ou grave. Les patients ayant terminé les essais JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE, JADE TEEN ou JADE REGIMEN sont admissibles à l'étude JADE EXTEND.

Des données limitées seulement sont disponibles sur les patients des essais JADE MONO-1 et JADE MONO-2 au moment de l'examen de l'ACMTS. Les patients de l'étude JADE EXTEND ont conservé la dose d'abrocitinib qu'ils recevaient dans l'étude parente et les patients des groupes recevant le placebo dans l'étude parente ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un recevant l'abrocitinib à 100 mg et l'autre l'abrocitinib à 200 mg. Les critères d'évaluation dans l'étude JADE EXTEND sont les réponses IGA, EASI-75 et PP-NRS4.

À la date de fin de la collecte des données pour l'analyse intermédiaire (22 avril 2020), 520 patients admissibles ayant participé à l'essai JADE MONO-1 ou JADE MONO-2 sont admis à l'étude JADE EXTEND. L'abrocitinib en monothérapie est maintenu chez 361 des 520 patients dans JADE EXTEND, alors que 159 patients reçoivent le traitement combinant l'abrocitinib et un médicament topique. Environ 25 % des patients des groupes recevant l'abrocitinib à 100 mg ou à 200 mg par jour ont abandonné l'étude JADE EXTEND avant la semaine 48.

Efficacité

Le promoteur présente des résultats intermédiaires sur 48 semaines de traitement pour les patients ayant terminé l'essai JADE MONO-1 ou JADE MONO-2. Le taux de réponse IGA augmente de 26,0 % à 45,2 % dans le groupe recevant l'abrocitinib à 100 mg et de 40,9 % à 60,5 % dans le groupe recevant l'abrocitinib à 200 mg entre la semaine 12 et la semaine 48 du traitement. Le taux de réponse EASI-75 augmente de 42,1 % à 68,0 % dans le groupe recevant l'abrocitinib à 100 mg et de 61,9 % à 87,2 % dans le groupe recevant l'abrocitinib à 200 mg entre la semaine 12 et la semaine 48 du traitement. Le taux de réponse PP-NRS4 augmente de 41,6 % à 52,0 % dans le groupe recevant l'abrocitinib à 100 mg et de 56,3 % à 72,5 % dans le groupe recevant l'abrocitinib à 200 mg entre la semaine 12 et la semaine 48 du traitement.

Le clinicien expert note une lacune importante dans les données probantes de phase III, soit l'utilisation de l'abrocitinib chez les patients présentant une réponse inadéquate au dupilumab ou dont la maladie n'est plus maîtrisée par le dupilumab. Ainsi, l'ACMTS inclut l'information disponible pour ce sous-groupe de patients de l'étude JADE EXTEND. Le promoteur présente des analyses exploratoires pour évaluer l'efficacité du traitement par l'abrocitinib pendant 12 semaines chez les patients ayant déjà été traités par le dupilumab pendant 16 semaines dans l'essai JADE COMPARE et n'ayant pas obtenu de réponse IGA, de réponse EASI-75, ni de réponse PP-NRS4. D'autres analyses par sous-groupes sont menées pour les patients présentant une réponse nulle au traitement (soit les patients qui n'obtiennent pas de réponse lors de chacune des visites jusqu'à la semaine 16 de l'essai JADE COMPARE) et les patients présentant une réponse temporaire au traitement (soit les patients ayant obtenu une réponse à n'importe quel moment avant la semaine 16, mais ne répondant plus au traitement à la semaine 16). Parmi les patients n'ayant pas répondu au dupilumab, des réponses IGA sont déclarées respectivement chez 34,3 % et 47,2 % des patients recevant 12 semaines de traitement par l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg par jour. Parmi les patients n'ayant pas répondu au dupilumab, des réponses EASI-75 sont déclarées respectivement chez 67,7 % et 80,0 % des patients recevant 12 semaines de traitement par l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg par jour. Toujours parmi les patients qui ne répondent pas au dupilumab, des réponses PP-NRS4 sont déclarées respectivement chez 37,8 % et 81,0 % des patients recevant 12 semaines de traitement par l'abrocitinib à 100 mg et à 200 mg par jour.

Innocuité

Il n'y a pas de données sur les effets néfastes issues de l'étude JADE EXTEND au moment de la présentation de la demande à l'ACMTS.

Évaluation critique

L'étude JADE EXTEND est une étude de prolongation à double insu et toujours en cours menée auprès de patients ayant participé à des ECR de phase III. Des données intermédiaires seulement sont disponibles au moment de la présentation de la demande à l'ACMTS, et le rapport se limite à l'analyse intermédiaire dont les données sont partielles (c.-à-d. qu'il n'y a pas de rapport d'étude clinique permettant d'effectuer une évaluation exhaustive). Les études de prolongation sont souvent limitées par le biais de sélection, car seuls les patients qui sont tolérants au traitement et qui ont terminé les études parentes y sont admissibles. Au moment de l'analyse intermédiaire (semaine 48), une grande proportion de patients avaient arrêté le traitement par l'abrocitinib à 100 mg par jour (22,9 %) et à 200 mg par jour (20,0 %). Les réserves entourant la généralisabilité de ces données sont les mêmes que pour les études parentes à double insu. On considère que les patients ne répondent pas au dupilumab s'ils ne présentent pas de réponse IGA, de réponse EASI-75 et de réponse PP-NRS4 après 16 semaines de traitement; cette période est probablement insuffisante pour obtenir les effets thérapeutiques maximaux du dupilumab. Dans la recommandation de remboursement de l'ACMTS concernant le dupilumab chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints de DA modérée ou grave, on indique que la réponse au traitement doit être évaluée après 6 mois de traitement.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Hybride : arbre décisionnel/modèle de Markov
Population cible	Adultes et adolescents (≥ 12 ans) atteints de DA modérée ou grave ayant obtenu une réponse inadéquate aux traitements topiques sur ordonnance, ou chez qui ces traitements ne sont pas conseillés; on suppose que les patients n'ont jamais reçu d'immunosuppresseurs (IMM).
Traitements	ABRO 100 mg + TR ABRO 200 mg + TR
Prix indiqué	ABRO, 50 mg, 100 mg : 48,67 \$ le comprimé ABRO, 200 mg : 54,47 \$ le comprimé
Cout annuel du traitement	ABRO 100 : 17 765 \$ ABRO 200 : 19 882 \$
Comparateurs	TR (ensemble comprenant les corticostéroïdes topiques, les inhibiteurs topiques de la calcineurine, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4 et les antihistaminiques oraux) DUP + TR CYC + TR MTX + TR
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critère d'évaluation	AVAQ

Aspect	Description
Horizon temporel	Vie entière (jusqu'à l'âge de 110 ans)
Principales sources de données	Données sur le traitement par l'ABRO issues des essais JADE COMPARE, JADE EXTEND, JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE TEEN et JADE DARE. Une méta-analyse en réseau est utilisée pour comparer l'efficacité de l'ABRO à celle du DUP et du TR; l'efficacité comparative du MTX et de la CYC est fondée sur une CIAA sans comparateur commun.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation pharmacoéconomique de l'ABRO ne reflète pas nécessairement son usage clinique en ce qui a trait aux aspects suivants : 1) la population cible du scénario de référence du promoteur (patients admissibles aux IMM à action générale) n'est pas conforme à l'indication ni à la place attendue de l'ABRO dans le traitement (patients réfractaires ou inadmissibles aux IMM); 2) le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre du présent examen indique que la plupart des patients commenceront le traitement par l'ABRO 200 et réduiront possiblement la dose à l'ABRO 100 selon la réponse au traitement et les événements indésirables. • L'observance thérapeutique, qui devrait influencer à la fois sur les coûts et sur l'état de santé des patients, n'est pas prise en compte dans le modèle du promoteur. Selon le clinicien expert, l'observance serait plus faible chez les patients prenant l'ABRO comparativement au DUP en raison du mode d'administration. • Des comparateurs pertinents, comme certains IMM, les rétinoïdes et la photothérapie ne sont pas pris en compte. De plus, les données sur l'efficacité comparative issues de la CIAA du promoteur pour le méthotrexate et la cyclosporine sont hautement incertaines. • L'utilisation de données sur l'efficacité clinique évaluée après 16 semaines de traitement pourrait surestimer l'efficacité différentielle de l'ABRO comparativement au DUP puisque les effets du DUP sont plus lents à apparaître. L'utilisation de données sur 16 semaines pourrait fausser le RCED à l'avantage de l'ABRO. • Les valeurs d'utilité associées aux états de santé adoptées par le promoteur sont hautement incertaines et n'ont pas de validité apparente. • On ne connaît pas l'efficacité à long terme de l'ABRO. L'arrêt du traitement et la diminution de l'efficacité du traitement par l'ABRO, qui sont tous deux des facteurs influents dans l'analyse économique, sont fondés sur des hypothèses qui ne sont pas appuyées par des données issues d'essais. • Selon le promoteur, les valeurs d'utilité associées aux états de santé rendent compte de l'incidence des EI. Le modèle n'inclut pas tous les EI jugés importants par les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen. La mesure d'utilité choisie pour l'analyse ne représente probablement pas les changements à l'état de santé associés à des événements indésirables que les patients et le clinicien expert considèrent comme très pertinents. • Le rapport coût/efficacité de l'ABRO chez une population adolescente est incertain. Dans le modèle du promoteur, on suppose que les patients sont âgés de 29 ans ou plus. La MR du promoteur est fondée sur une population de patients adultes, et des hypothèses ont dû être émises sur l'efficacité relative des traitements chez les adolescents. L'observance thérapeutique, qui n'est pas prise en compte dans le modèle, peut varier entre les adultes et les adolescents. • Les méthodes de modélisation utilisées par le promoteur ne sont pas appropriées, ce qui a empêché l'ACMTS de valider complètement le modèle et ses conclusions.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS suppose que l'ABRO sera utilisé chez les patients qui sont réfractaires et inadmissibles aux IMM à action générale et retire le MTX et la CYC des comparateurs; elle suppose que les valeurs d'utilité associées aux états de santé sont égales, sans égard au traitement reçu; elle suppose que le bénéfice d'utilité pour la réponse au traitement commence à la semaine 8 pour tous les traitements; et elle suppose que l'efficacité du traitement diminuera au fil de l'horizon entier de l'analyse. • L'ACMTS n'est pas en mesure de pallier l'absence de données sur l'efficacité clinique comparative pour certains comparateurs pertinents, l'effet de l'observance thérapeutique et des événements indésirables, et l'absence de données sur l'efficacité thérapeutique à long terme au-delà de 52 semaines.

Aspect	Description
	<p>L'efficacité comparative de tous les comparateurs est hautement incertaine au-delà de 16 semaines. Par conséquent, les résultats de l'analyse économique sont hautement incertains. L'ACMTS note que les résultats dépendent grandement du prix du DUP. L'ACMTS ne parvient pas non plus à aborder le rapport cout/efficacité de l'ABRO chez les patients qui présentent une réponse inadéquate aux médicaments biologiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les RCED estimés issus des réanalyses de l'ACMTS sont plus élevés que ceux soumis par le promoteur : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Patients réfractaires ou inadmissibles aux IMM à action générale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ABRO 100 + TR par rapport au TR = 156 735 \$ l'AVAQ ▪ ABRO 200 + TR par rapport à l'ABRO 100 + TR = 231 013 \$ l'AVAQ • Une analyse de cas a été réalisée pour représenter la pratique clinique telle qu'attendue par les cliniciens experts, qui croient que les patients adultes amorceraient le traitement par l'ABRO 200. Chez les patients réfractaires ou inadmissibles aux IMM à action générale, lorsque l'ABRO 100 + TR sont retirés de l'analyse, le RCED de l'ABRO 200 + TR par rapport au TR est de 177 248 \$ l'AVAQ (le DUP est dominé par l'ABRO 200 + TR).

ABRO = abrocitinib; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CIAA = comparaison indirecte ajustée par appariement; CYC = cyclosporine; DA = dermatite atopique; DUP = dupilumab; EI = événement indésirable; IMM = immunosuppresseur; MTX = méthotrexate; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TR = traitement de référence

Impact budgétaire

L'ACMTS a cerné les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : l'impact budgétaire estimé ne représente pas l'usage clinique attendu de l'abrocitinib; le nombre de personnes admissibles au remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics est sous-estimé; on ne sait pas avec certitude quelle proportion de patients recevra l'abrocitinib à 100 mg par rapport à la dose de 200 mg; on ne sait pas avec certitude quel est le taux d'observance des traitements oraux (abrocitinib, cyclosporine et méthotrexate) et des injections sous-cutanées (dupilumab); les taux d'incidence de la DA sont hautement incertains; et la proportion de patients qui reçoivent un traitement est surestimée. Dans sa réanalyse, l'ACMTS a utilisé la proportion de patients admissibles à une couverture pour calculer la taille du marché.

D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire attendu pour les régimes d'assurance médicaments publics du remboursement de l'abrocitinib chez les patients atteints de DA modérée ou grave qui sont réfractaires ou inadmissibles aux immunomodulateurs à action générale est une économie de coûts de 790 027 \$ la première année, de 9 693 656 \$ la deuxième année et de 39 556 691 \$ la troisième année, pour des économies triennales estimées de 50 040 374 \$. L'impact budgétaire estimé dépend de la proportion de patients admissibles au remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics, des hypothèses entourant la répartition de la part de marché, des taux d'observance et de la proportion de patients recevant un immunosuppresseur à action générale.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 26 mai 2022

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.