



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Tralokinumab (Adtralza)

**Indication :** Dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent (12 ans ou plus) dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Le tralokinumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

**Promoteur :** LEO Pharma

**Recommandation finale :** Ne pas rembourser.



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Adtralza?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Adtralza dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent de 12 ans et plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

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

- Des données probantes issues de quatre essais cliniques montrent qu'à court terme, le traitement par Adtralza atténue la gravité de la DA, soulage les démangeaisons et améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS) par rapport au placebo chez les adultes et les adolescents atteints de DA modérée ou grave; toutefois, il n'est pas certain que l'ampleur du bénéfice soit d'importance clinique pour les patients et les cliniciens. En outre, d'après un essai clinique mené chez des adultes atteints de DA grave dont la maladie n'a pas répondu de manière adéquate à un immunosuppresseur à action générale ou ne pouvant pas recevoir de façon sécuritaire ce type de traitement, le traitement par Adtralza atténue la gravité de la DA mais pas le prurit, et ses effets sur d'autres critères d'évaluation cliniques ne sont pas clairs.
- Aucune donnée probante comparant directement Adtralza aux traitements actuellement disponibles contre la DA n'a été présentée. Les données probantes indirectes soumises étaient incertaines en raison des limites des analyses; par conséquent, on ignore si Adtralza offre un bénéfice cliniquement significatif par rapport aux autres traitements.
- Les données probantes sur l'efficacité de l'utilisation d'Adtralza à long terme et chez les patients ayant déjà reçu du dupilumab ou des inhibiteurs de Janus kinase (c'est-à-dire les traitements existants) sont incertaines en raison des limites associées aux types d'étude et aux analyses; par conséquent, on ne peut déterminer les bienfaits d'Adtralza dans ces contextes.

### 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 entraîne des excoriations et des saignements pouvant provoquer des infections. Des plaies suintantes peuvent également survenir dans des formes plus graves



## Résumé

de DA. La DA grave peut être invalidante sur le plan physique et causer de l'anxiété ou de la dépression. On estime que la prévalence à vie de la DA au Canada pourrait atteindre 17 %.

### **Besoins non comblés en contexte de dermatite atopique**

Un besoin pourrait être à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires qui réduisent efficacement la gravité et les symptômes de la DA, particulièrement chez les patients dont la maladie n'a pas répondu de manière adéquate à d'autres médicaments biologiques ou aux inhibiteurs de Janus kinase offerts actuellement ou ne pouvant pas recevoir de façon sécuritaire ces types de traitement.

### **Combien coûte Adtralza?**

Le traitement par Adtralza devrait coûter 22 802 \$ par patient la première année et 21 958 \$ par patient les années subséquentes.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas rembourser le tralokinumab dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez le patient âgé de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

## Justification

Le CCEM reconnaît le besoin éventuel d'options thérapeutiques supplémentaires qui réduisent efficacement la gravité et les symptômes de la DA; toutefois, en s'appuyant sur les données probantes examinées, il ne peut pas déterminer si le tralokinumab répondrait adéquatement à ce besoin en raison de l'incertitude entourant l'ampleur de l'effet thérapeutique et de ses avantages par rapport aux comparateurs pertinents, ainsi que chez les patients ayant déjà reçu le dupilumab ou un inhibiteur de Janus kinase (JAK).

Trois essais cliniques randomisés (ECR) de phase III (ECZTRA 1, N = 802; ECZTRA 2, N = 794; ECZTRA 3, N = 380) menés chez des adultes atteints de DA modérée ou grave et un ECR de phase III (ECZTRA 6, N = 301) mené chez des adolescents atteints de DA modérée ou grave montrent que le traitement par le tralokinumab atténue la gravité de la DA, soulage les symptômes et améliore la qualité de vie liée à la santé (QVLS) de manière statistiquement significative par rapport au placebo à la 16<sup>e</sup> semaine lorsqu'il est administré en monothérapie ou en combinaison avec des corticostéroïdes topiques; toutefois, l'ampleur de l'effet thérapeutique est incertaine si l'on considère l'avis des experts et le fait que la différence minimale importante (DMI) n'est pas systématiquement atteinte pour certains de ces critères d'évaluation dans les essais.

L'essai ECZTRA 7 (N = 277), mené chez des adultes atteints de DA grave dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par la prise orale de cyclosporine A ou chez qui ce médicament est contre-indiqué, est le seul ECR soumis qui reflète la place que pourrait occuper le tralokinumab dans le traitement (c'est-à-dire dans le traitement des patients dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par les immunosuppresseurs à action générale ou chez qui ces médicaments sont contre-indiqués). Cet essai montre qu'un traitement de 16 semaines par le tralokinumab en combinaison avec un corticostéroïde topique entraîne une amélioration statistiquement significative du score à l'indice EASI 75 (*Eczema Area and Severity Index 75*) par rapport au début de l'essai comparativement au placebo administré en combinaison avec un corticostéroïde topique; toutefois, le critère d'évaluation correspondant au score à l'échelle d'évaluation quotidienne de la pire démangeaison (Worst Daily Pruritus Numerical Rating Scale), qui est testé en premier dans la séquence hiérarchique, ne montre aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement. Par conséquent, on ignore si le tralokinumab obtiendrait des résultats statistiquement significatifs ou d'importance clinique pour les autres critères d'évaluation de la séquence hiérarchique qui sont importants pour les patients dans l'essai ECZTRA 7. Fait à noter, aucun adolescent ne fait partie de cet essai, et seulement 21,2 % des adolescents de l'essai ECZTRA 6 ont déjà reçu un traitement immunosuppresseur;

par conséquent, les données probantes sur l'utilisation du tralokinumab chez la population adolescente sont incertaines en ce qui concerne la place que pourrait occuper ce médicament dans le traitement.

Le CCEM ne peut déterminer l'efficacité comparative du tralokinumab par rapport à d'autres traitements à action générale plus récents (dupilumab, upadacitinib, abrocitinib), car il ne dispose d'aucune donnée probante comparant directement le tralokinumab à ces traitements. En outre, les données probantes issues de trois comparaisons de traitements indirectes (CTI) visant les adultes et une CTI visant les adolescents sont incertaines en raison de limites méthodologiques importantes (risque d'intransitivité, de facteurs de confusion résiduels ou d'imprécision). Il ne peut également pas tirer de conclusions concernant l'efficacité comparative du tralokinumab au-delà de 16 semaines à partir des résultats à plus long terme tirés des données probantes comparatives soumises, et d'un essai de prolongation à long terme à un seul groupe de traitement. Le CCEM reconnaît l'éventualité d'un besoin d'autres traitements chez les patients dont la maladie ne répond pas de manière adéquate sur le plan clinique aux médicaments biologiques ou aux inhibiteurs de JAK offerts actuellement ou qui présentent une intolérance à ces types de traitement; toutefois, il a examiné les données probantes tirées de deux études observationnelles concernant l'utilisation du tralokinumab chez les patients ayant déjà reçu le dupilumab ou des inhibiteurs de JAK, et elles s'avèrent peu concluantes étant donné la petite taille des échantillons et les devis non comparatifs et ouverts de ces études.

Les observations des patients reçues dans le cadre du présent examen soulignent le besoin d'autres traitements pouvant réduire la gravité et les symptômes de la DA, améliorer la qualité du sommeil et la QVLS, apporter des bienfaits durables et qui sont surs. En s'appuyant sur les données probantes examinées, le CCEM ne peut pas déterminer si le tralokinumab répondrait adéquatement à ce besoin en raison de l'incertitude entourant l'ampleur de l'effet du traitement et de ses avantages par rapport aux comparateurs pertinents, ainsi que chez les patients ayant déjà reçu le dupilumab ou un inhibiteur de JAK.

## Points de discussion

- Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire de ne pas rembourser le tralokinumab dans le traitement de la DA modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Le CCEM se penche sur les trois points soulevés par le promoteur dans sa demande.
- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM se penche sur l'ampleur de l'effet thérapeutique du tralokinumab constaté dans les ECR menés chez les adultes (essais ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3) et les adolescents (essai ECZTRA 6) atteints de DA modérée ou grave. Il examine les effets thérapeutiques concernant les deux critères d'évaluation principaux, soit l'obtention d'un score d'évaluation globale de l'investigateur de 0 ou de 1 et l'obtention d'une réponse EASI 75 (diminution du score EASI de 75 %); ces effets s'avèrent modestes selon l'avis des experts. En ce qui concerne les principaux critères d'évaluation secondaires pour lesquels il

existe une estimation de la DMI (c'est-à-dire la variation depuis le début de l'essai des scores au DLQI [*Dermatology Life Quality Index*], au CDLQI [*Children's Dermatology Life Quality Index*] et au SCORAD [*Scoring Atopic Dermatitis*]), la différence entre le tralokinumab et le placebo à la 16<sup>e</sup> semaine n'atteint pas toujours l'estimation de la DMI dans les essais. Par conséquent, il subsiste une incertitude quant à l'ampleur du bénéfice associé au tralokinumab. Par ailleurs, selon les commentaires des cliniciens experts, on s'attend généralement à ce que la réponse optimale au tralokinumab survienne six mois après le début du traitement; la courte durée du suivi, soit 16 semaines, entrave donc la capacité d'interpréter l'ampleur du bénéfice dans les essais.

- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, il est question du fait que bien que le CCEM reconnaisse la grande importance que les patients et les cliniciens accordent à la possibilité d'avoir un choix d'options thérapeutiques, il n'est pas certain que le tralokinumab comblerait ce besoin d'options efficaces dans la réduction des symptômes et de la gravité de la DA et l'amélioration de la QVLS étant donné l'absence de données probantes robustes comparant ce médicament aux traitements offerts actuellement. Les données probantes combinées des CTI chez les adultes et les adolescents sont associées à une incertitude en raison du risque d'intransitivité dans la métaanalyse en réseau (MR), du risque de facteurs de confusion résiduels et d'un manque de précision dans les comparaisons indirectes deux à deux ajustées (CIA). Ainsi, le CCEM ne peut pas établir l'efficacité du tralokinumab par rapport au dupilumab, à l'abrocitinib et à l'upadacitinib.
- La dermatite atopique est une maladie chronique et récurrente marquée souvent d'épisodes d'aggravation des symptômes toute la vie durant. Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM réexamine les données probantes soumises concernant l'utilisation du tralokinumab au-delà de la 16<sup>e</sup> semaine et indique qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'efficacité et l'innocuité comparatives à long terme du tralokinumab en raison des limites importantes des essais retenus. Parmi celles-ci, on note l'absence d'un groupe témoin dans la phase d'entretien (essais ECZTRA 3 et 6), le manque de cohérence des résultats entre les essais (essais ECZTRA 1 et 2) et le manque de précision dans les résultats à long terme des ECR, le risque de biais de sélection et de facteurs de confusion associé au devis non comparatif de l'essai de prolongation à long terme (essai ECZTEND) et le risque de facteurs de confusion résiduels et d'imprécision associés à la CIA à long terme (essais ECZTRA 3 contre LIBERTY AD CHRONOS).
- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM considère la possibilité d'un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires chez les patients dont la maladie ne répond pas suffisamment sur le plan clinique ou qui présentent une intolérance au dupilumab et qui sont réticents à recevoir un autre traitement par un inhibiteur de JAK en raison de préoccupations relatives à l'innocuité. Le CCEM se penche sur les données probantes tirées de deux études observationnelles qui évaluent l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab chez des patients ayant déjà reçu le dupilumab ou des inhibiteurs de JAK. Il juge que les résultats sont peu concluants en raison des limites méthodologiques associées à ces études (petite taille de l'échantillon et devis non comparatif et ouvert des études). Par conséquent, il n'est pas en mesure de conclure que le traitement par le tralokinumab pourrait combler le besoin d'un traitement efficace

chez les patients ayant déjà été traités par le dupilumab. Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM indique que l'absence de données robustes sur l'efficacité et l'innocuité comparatives empêche l'évaluation de tous les facteurs nécessaires pour mettre en balance tous les critères d'évaluation et les besoins à combler (dont l'amélioration de l'innocuité). Ainsi, il est difficile de définir la place qu'occuperait le tralokinumab dans le traitement et son ordre d'utilisation comme traitement de première intention, de deuxième intention ou plus.

- Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM examine les résultats de l'analyse économique, qui tendent à indiquer que le tralokinumab serait économique par rapport aux comparateurs pertinents. Cette évaluation repose sur des données probantes comparatives indirectes associées à des limites méthodologiques importantes, et les hypothèses utilisées dans le modèle, comme celle de ne pas tenir compte des traitements ultérieurs, ne reflètent pas la pratique clinique. Ces deux facteurs ont une incidence sur les coûts associés au tralokinumab. Étant donné le degré d'incertitude associé à l'analyse économique, ces résultats ne sont pas considérés comme étant assez robustes pour permettre de tirer des conclusions concernant le rapport coût/efficacité du tralokinumab.

## Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur le tralokinumab dans le traitement de la DA modérée ou grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Dans sa demande, le promoteur invite le CCEM à reconsidérer son examen portant sur le tralokinumab en tenant compte des points suivants :

- L'évaluation de l'efficacité à la 16<sup>e</sup> semaine sous-estime l'ampleur des bénéfices cliniques du tralokinumab, et le fait d'évaluer l'ampleur du bénéfice clinique uniquement sur les critères d'évaluation à la 16<sup>e</sup> semaine ne rend pas compte fidèlement du caractère hétérogène, chronique et permanent de la DA.
- Le tralokinumab est associé à des économies de coûts et est rentable malgré l'utilisation d'hypothèses prudentes concernant l'efficacité. En effet, l'analyse coût/utilité incorpore l'hypothèse la plus pessimiste concernant l'efficacité comparative du tralokinumab à la 16<sup>e</sup> semaine. Néanmoins, selon le promoteur, le tralokinumab est plus rentable que le dupilumab ou l'upadacitinib. Le rejet de ces données probantes soulève donc des préoccupations concernant l'accessibilité pour les patients et les besoins des payeurs en matière de traitements efficaces abordables.
- La recommandation de l'ACMTS ne concorde pas avec les observations des patients, des cliniciens et des experts et cela constitue un problème très important.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité se penche sur les renseignements suivants :

- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des points soulevés par le promoteur;

- la rétroaction de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise du diagnostic et du traitement de la DA;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics en réponse à la recommandation provisoire;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de trois groupes de cliniciens : la Dermatology Association of Ontario, l'Atlantic Specialist Group Managing Atopic Dermatitis et l'Association canadienne de dermatologie (un document commun);
- la rétroaction sur la recommandation provisoire d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de l'eczéma;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire du promoteur.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur le site Web de l'ACMTS.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du Comité – Réunion du premier examen

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

### Membres du Comité – Réunion de reconsidération

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

**Date de la réunion (premier examen) :** Le 25 octobre 2023

**Absences :** Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 24 avril 2024

**Absences :** Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.



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. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. 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. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

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 par d'autres lois en vigueur au pays et accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée à la condition 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.