

Recommandation en vue du remboursement

Ruxolitinib (Opzelura)

Indication : Dans le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par des traitements topiques classiques sur ordonnance (corticostéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine), ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

Promoteur : Incyte Biosciences Canada.

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

Résumé

Quelle est la recommandation concernant le remboursement d'Opzelura?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Opzelura dans le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par des traitements topiques classiques sur ordonnance, comme la corticothérapie topique (CTT) ou les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC), ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes de deux essais cliniques montrent que le traitement par Opzelura atténue la gravité de la dermatite atopique par rapport au placebo chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus présentant une forme légère ou modérée. On ignore toutefois si cette population est représentative de la population de personnes atteintes dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par la corticothérapie topique ou les inhibiteurs topiques de la calcineurine, ou chez qui ces traitements ne sont pas conseillés, soit celles dont on s'attendrait à ce qu'elles reçoivent le traitement par Opzelura en pratique clinique.
- Aucune donnée probante comparant directement Opzelura aux traitements de la dermatite atopique légère ou modérée actuellement offerts n'a été présentée. Les données probantes indirectes présentées au sujet de la dermatite atopique modérée sont incertaines en raison des limites des analyses. De plus, l'étude n'a pas été menée auprès de la population dont on s'attendrait à ce qu'elle reçoive le traitement par Opzelura en pratique clinique.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la dermatite atopique?

La dermatite atopique (DA) est une affection cutanée qui provoque une sécheresse cutanée, 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 de DA. La DA grave peut être invalidante sur le plan physique et causer de l'anxiété ou de la dépression.

Résumé

Au Canada, on estime que la prévalence de la DA varie entre 1,8 % et 3,5 % chez l'adulte et entre 9,4 % et 15,8 % chez l'adolescent.

Besoins non comblés en contexte de dermatite atopique

Il existe un besoin de traitements topiques qui réduisent efficacement la gravité et les symptômes de la DA et qui s'appliquent simplement et de façon sécuritaire sur différentes parties du corps, y compris les zones sensibles.

Combien coute Opzelura?

On s'attend à ce que le traitement par Opzelura coute individuellement environ de 8 608 \$ à 12 912 \$ la première année, puis de 2 152 \$ à 8 608 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas rembourser la crème de ruxolitinib à 1,5 % dans le traitement topique de la DA légère ou modérée chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par des traitements topiques classiques sur ordonnance, comme la corticothérapie topique (CTT) ou les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC), ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

Justification

Le CCEM reconnaît le besoin éventuel de nouvelles options thérapeutiques sûres qui réduisent efficacement la gravité et les symptômes de la dermatite atopique; cependant, les données probantes soumises comportent plusieurs limites et incertitudes qui ne lui ont pas permis de déterminer si la crème de ruxolitinib à 1,5 % procure un bénéfice d'importance clinique chez la population correspondant à l'indication à l'étude.

Les données probantes sur la crème de ruxolitinib ont été examinées pour l'indication autorisée par Santé Canada, qui limite son utilisation aux personnes atteintes de DA légère ou modérée dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par la corticothérapie topique (CTT) ou les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC), ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Cependant, les deux essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu contre un excipient (TRuE-AD1, N = 631 et TRuE-AD2, N = 618) ont admis des patients et patientes présentant une DA légère ou modérée sans restreindre l'admission par rapport à leur réponse à des traitements antérieurs par une CTT ou un ITC. Bien que les résultats des essais pivots portent à croire que 8 semaines de traitement par la crème de ruxolitinib à 1,5 % procurent un bénéfice clinique supplémentaire par rapport à l'excipient pour ce qui est d'obtenir la réussite du traitement selon l'évaluation globale du chercheur et une réduction d'au moins 75 % de l'indice de gravité de l'exéma (EASI, *Eczema Area and Severity Index*) par rapport au départ (appelé EASI-75) chez les personnes de 12 ans ou plus atteintes de DA légère ou modérée, les populations des essais ne reflètent pas celles dont on s'attendrait à ce qu'elles reçoivent un traitement par la crème de ruxolitinib d'après l'indication à l'étude. Des analyses par sous-groupes à postériori effectuées chez les personnes ayant récemment reçu une CTT ou un ITC ont été soumises en appui à la demande; cependant, la proportion de personnes de ces sous-groupes qui obtenait une réponse convenable à la CTT ou à l'ITC reste inconnue. De plus, les résultats de ces analyses par sous-groupes à postériori ne sont pas concluants en raison de limites méthodologiques, parmi lesquelles l'absence de considération de la taille de l'échantillon et d'ajustements pour tenir compte de la multiplicité.

Il n'y a pas de données probantes comparant directement la crème de ruxolitinib aux traitements actifs utilisés au Canada dans le traitement de la DA légère ou modérée. Parmi les données probantes comparatives indirectes fournies à l'occasion du présent examen, on compte une métaanalyse en réseau soumise par le promoteur, évaluant l'efficacité de la crème de ruxolitinib à 1,5 % par rapport au dupilumab, à l'abrocitinib et à l'upadacitinib dans le traitement de la DA modérée. Les résultats de cette analyse ne sont pas concluants en raison de leur imprécision et d'importantes limites, qui ont empêché de vérifier si les

hypothèses sous-jacentes d'homogénéité et de cohérence étaient confirmées. Par ailleurs, les analyses par sous-groupes menées chez des personnes atteintes d'une maladie qui n'était pas convenablement maîtrisée par une CTT ou un ITC, ou chez qui ces traitements sont déconseillés, ne sont pas issues de la comparaison de traitements indirecte. Aucune étude comparant la crème de ruxolitinib à l'utilisation d'immunodépresseurs à action générale hors indication chez des personnes atteintes de DA modérée n'a été fournie. Dans l'ensemble, le CCEM n'a pas été en mesure de déterminer l'efficacité et l'innocuité comparatives de la crème de ruxolitinib à 1,5 % et des traitements de la DA légère ou modérée actuellement accessibles.

Les patients et patientes soulèvent le besoin de traitements qui permettent de réduire efficacement la gravité de la maladie et le nombre de poussées, qui améliorent leur qualité de vie, qui entraînent peu d'effets secondaires et qui sont applicables sur différentes régions du corps, y compris les zones sensibles, afin de simplifier le traitement. D'après les données probantes examinées, le CCEM estime que la crème de ruxolitinib répond au besoin de traitement topique supplémentaire, mais le Comité n'a pas été en mesure de déterminer si elle permettrait de réduire convenablement la gravité de la maladie et le nombre de poussées, et d'améliorer la qualité de vie tout en entraînant peu d'effets secondaires, en raison des incertitudes sur l'effet de la crème de ruxolitinib par rapport aux traitements actuellement accessibles dans l'indication à l'étude.

Points de discussion

- **Demande de reconsidération** : Le promoteur présente une demande de reconsidération de la recommandation provisoire initiale de ne pas rembourser la crème de ruxolitinib à 1,5 % dans le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par des traitements topiques classiques sur ordonnance, comme la CTT ou les ITC, ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Parmi les quatre problèmes soulevés par le promoteur dans la demande de reconsidération qui ont été examinés par le CCEM, on compte l'adéquation de la population de l'essai avec l'indication et la population dont on s'attendrait à ce qu'elle reçoive le traitement, la révision de la terminologie utilisée dans les énoncés sur les données probantes concernant les comparaisons directes et indirectes par rapport aux traitements actifs, la reconnaissance de l'importance des effets cliniques du traitement par la crème de ruxolitinib sur l'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index), ainsi que la prise en compte des données probantes existantes sur l'innocuité d'un traitement de longue durée par la crème de ruxolitinib.
- **Absence de données probantes comparatives robustes par rapport aux autres traitements** : À l'occasion de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM constate que malgré l'importance que les patients et patientes et les médecins en pratique clinique accordent à l'accessibilité d'une nouvelle option de traitement de la DA légère ou modérée, l'absence de données comparatives robustes de l'efficacité et de l'innocuité par rapport aux autres traitements accessibles (en particulier chez les personnes dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par une CTT ou un ITC, ou chez qui ces traitements sont déconseillés) empêche l'évaluation

de tous les facteurs permettant d'évaluer la réponse aux besoins soulevés. Selon les médecins dont l'expertise clinique a été sollicitée dans le cadre du présent examen, la photothérapie, les immunodépresseurs à action générale, les médicaments biologiques et les inhibiteurs de Janus kinase sont actuellement utilisés en pratique clinique après l'obtention d'une réponse insuffisante à une CTT ou un ITC, ou si ces traitements ne peuvent pas être utilisés. Il n'y a ni données probantes directes ni données probantes indirectes évaluant les bénéfices cliniques de la crème de ruxolitinib par rapport aux autres traitements actifs chez la population à l'étude (soit les adultes et les enfants de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par des traitements topiques classiques sur ordonnance, ou chez qui ces traitements sont déconseillés).

- **Limites des analyses par sous-groupes** : Lors de l'examen de la demande initiale et des analyses par sous-groupes effectuées à postériori dans les essais pivots chez les personnes qui avaient reçu une CTT ou un ITC dans les 30 jours précédant la sélection, le CCEM constate que ces analyses ne tiennent pas compte de l'état de maîtrise de la maladie ou de la réponse au traitement par une CTT ou un ITC. Par conséquent, le Comité conclut que la population incluse dans les essais cliniques ne correspond pas à la population à l'étude. Le promoteur présente, dans le cadre de la demande de reconsidération, des analyses par sous-groupes complémentaires portant sur les personnes ayant participé aux essais cliniques qui avaient abandonné les traitements antérieurs par une CTT ou un ITC en raison d'effets toxiques, d'effets secondaires ou d'un manque d'efficacité (qui n'étaient pas incluses dans la demande initiale). Ces analyses par sous-groupes pourraient éclairer l'effet thérapeutique de la crème de ruxolitinib chez la population à l'étude; cependant, ces nouvelles données probantes ne peuvent pas être acceptées et prises en compte par le CCEM lors de l'examen de la demande de reconsidération du remboursement de la crème de ruxolitinib en raison des Procédures relatives aux examens en vue du remboursement (en anglais). En l'absence d'une évaluation exhaustive des nouvelles données probantes par CDA-AMC, il n'est toujours pas certain que la crème de ruxolitinib puisse répondre aux besoins non comblés.
- **Effets incertains sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS)** : À l'occasion de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, certaines données probantes des essais TRuE-AD1 et TRuE-AD2 indiquant que la crème de ruxolitinib à 1,5 % procurerait une amélioration d'importance clinique de l'aspect dermatologique de la QVLS chez l'adulte et peu, voire pas d'amélioration de ce facteur chez l'adolescent par rapport à l'excipient après 8 semaines de traitement sont jugées de faible degré de certitude d'après leur évaluation selon le système GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Selon l'expertise clinique, de façon générale, la durée de suivi de 8 semaines pourrait être insuffisante pour mesurer les effets des traitements topiques sur la QVLS, étant donné que la DA est une affection chronique qui fluctue avec le temps. Le CCEM reconnaît cette limite des analyses de l'aspect dermatologique de la QVLS et remarque, en outre, que ces analyses comportent des limites méthodologiques (différences de taux d'abandon des traitements selon les groupes et risque que la répartition aléatoire n'ait pas été entièrement conservée lors de l'analyse de l'indice DLQI chez l'enfant). De plus, on ne connaît pas les effets comparatifs de la crème de ruxolitinib et des autres traitements actifs sur la QVLS des personnes atteintes de DA légère ou modérée, car les paramètres de QVLS ne sont pas évalués

dans la métaanalyse en réseau présentée par le promoteur. Par conséquent, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives sur l'efficacité comparative de la crème de ruxolitinib et des autres traitements actifs sur la QVLS dans l'indication autorisée.

- **Efficacité et innocuité incertaines d'un traitement de longue durée** : À l'occasion de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM se penche sur les résultats de l'analyse de l'innocuité d'un traitement de longue durée dans les essais pivots, qui portent à croire que les bénéfices cliniques observés avec la crème de ruxolitinib pourraient se maintenir pendant 52 semaines, sans nouveaux problèmes d'innocuité. Cependant, les analyses effectuées après 8 semaines de traitement ne sont pas comparatives. Dans l'ensemble, il n'est pas possible de formuler de conclusions définitives sur les résultats de l'évaluation de l'innocuité d'un traitement de longue durée en raison de l'absence de groupe témoin, du possible risque de biais de sélection et de l'importance des pertes de vue au suivi (environ 20 %) dans les deux essais cliniques. Par ailleurs, selon l'expertise clinique, la durée du suivi pourrait être insuffisante pour mesurer l'innocuité d'un traitement de longue durée par la crème de ruxolitinib, en particulier pour les événements indésirables rares (cancers ou événements cardiovasculaires indésirables majeurs, notamment). Le promoteur présente des études complémentaires sur l'innocuité de la crème de ruxolitinib (qui n'étaient pas incluses dans la demande initiale) dans le cadre de la demande de reconsidération. Ces nouvelles études sur l'innocuité ne peuvent cependant pas être acceptées ou prises en compte dans le processus de reconsidération, conformément aux Procédures relatives aux examens en vue du remboursement (en anglais).

Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération de la recommandation provisoire initiale de ne pas rembourser la crème de ruxolitinib à 1,5 % dans le traitement topique de la dermatite atopique légère ou modérée chez l'adulte et l'enfant de 12 ans ou plus dont la maladie n'est pas convenablement maîtrisée par des traitements topiques classiques sur ordonnance, comme la CTT ou les ITC, ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Dans sa demande, le promoteur soulève les points suivants :

- De son point de vue, CDA-AMC et le CCEM n'ont pas reconnu que les données probantes fournies correspondent à l'indication et à la population qu'on s'attendrait à voir traitée, et ont donc écarté toutes les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du traitement, notamment les analyses en intention de traiter, les analyses par sous-groupes et les comparaisons indirectes.
- Parmi les données probantes complémentaires (qui n'étaient pas incluses dans la demande initiale) présentées dans la demande de reconsidération, on compte des analyses par sous-groupe des personnes ayant participé aux essais TRuE-AD1 et TRuE-AD2 qui ont abandonné des traitements antérieurs par une CTT ou un ITC en raison d'effets toxiques, d'effets secondaires ou d'un manque d'efficacité. Selon ces analyses, [REDACTED] personnes sur [REDACTED] du groupe recevant la crème de ruxolitinib à 1,5 % et [REDACTED] personnes sur [REDACTED] du groupe recevant l'excipient (données groupées des deux essais TRuE-AD1 et TRuE-AD2) ont cessé de prendre la CTT ou l'ITC à cause d'effets toxiques, d'effets secondaires ou d'un manque d'efficacité. D'après les résultats de l'analyse, dans ce sous-groupe, [REDACTED] des personnes ont obtenu la réussite du traitement selon l'évaluation globale du

chercheur à la semaine 8 dans le groupe recevant la crème de ruxolitinib à 1,5 %, contre [REDACTED] dans le groupe recevant l'excipient ([REDACTED]). La proportion de personnes atteignant l'indice EASI-75 dans ce sous-groupe était de [REDACTED] dans le groupe recevant la crème de ruxolitinib à 1,5 % et de [REDACTED] dans le groupe recevant l'excipient ([REDACTED]). Parmi les autres analyses par sous-groupes présentées dans le cadre de la demande de reconsidération, on compte l'analyse d'un sous-groupe de patients et patientes qui avaient reçu une CTT ou un ITC dans les 30 jours précédant la sélection, et qui l'avait abandonné en raison d'effets toxiques, d'effets secondaires ou d'un manque d'efficacité, ainsi que l'analyse d'un autre sous-groupe de patientes et patients atteints de DA modérée, qui ont abandonné la CTT ou l'ITC antérieur en raison d'effets toxiques, d'effets secondaires ou d'un manque d'efficacité. Les données présentées ont été fournies au CCEM dans le cadre de la demande de reconsidération. Cependant, l'équipe d'examen de CDA-AMC n'a pas effectué d'évaluation critique des données probantes issues des nouvelles analyses par sous-groupes.

- Selon le promoteur, CDA-AMC et le CCEM devraient reconnaître que les données probantes fournies constituent des données probantes comparatives indirectes par rapport aux comparateurs actifs pertinents, et des données probantes comparatives directes par rapport au placebo dans l'indication et chez la population visée.
- Le promoteur estime que CDA-AMC reconnaît que l'effet du traitement d'après l'indice DLQI est d'importance clinique (tableau 3 de la recommandation), mais cela ne transparait pas dans la discussion sur la QVLS tout au long de la recommandation.
- Le promoteur remarque que CDA-AMC reconnaît l'existence de données probantes sur l'innocuité d'un traitement de longue durée par la crème de ruxolitinib à 1,5 %, mais ne les a pas prises en considération, estimant qu'elles sortent du cadre de l'indication évaluée. CDA-AMC remarque que les analyses après la semaine 8 n'étaient pas comparatives; toutefois, selon le promoteur, l'obtention de données comparatives après cette durée de traitement soulèverait des problèmes éthiques.
 - Dans le cadre de la demande de reconsidération, le promoteur présente des données probantes de soutien (qui n'étaient pas incluses dans la demande initiale), parmi lesquelles des données complémentaires issues des essais TRuE-AD1 et TRuE-AD2 sur l'innocuité, l'innocuité d'un traitement de longue durée du vitiligo, l'étude de l'utilisation du traitement en situation réelle, l'étude de la dose maximale dans le traitement de la DA et la faible absorption dans la circulation générale, qui ont été présentées lors de l'étude préclinique. Les données présentées ont été fournies au CCEM dans le cadre de la demande de reconsidération. Cependant, l'équipe d'examen de CDA-AMC n'en a pas fait d'évaluation critique.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

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

- la rétroaction de deux médecins en pratique clinique ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la DA;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de deux groupes de défense des intérêts des patients et des patientes, parmi lesquels la Société canadienne de l'exéma et l'Alliance canadienne des patients en dermatologie;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire de deux groupes de médecins en pratique clinique, parmi lesquels l'Association canadienne de dermatologie et un groupe de médecins en pratique clinique de l'Alberta;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen;
- 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 CDA-AMC.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Considérations éthiques**, **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^s Peter Jamieson (président), Dennis Ko, Srinivas Murthy, Kerry Mansell, Nicholas Myers, Krishnan Ramanathan, Marco Solmi, Edward Xie et Peter Zed, les D^{res} Sally Bean, Trudy Huyghebaert, Christine Leong et Alicia McCallum, et MM. Daryl Bell, Dan Dunsky et Morris Joseph

Membres du Comité – Réunion de reconsidération

Les D^s Peter Jamieson (président), Dennis Ko, Kerry Mansell, Nicholas Myers, Krishnan Ramanathan, Marco Solmi, Edward Xie et Peter Zed, les D^{res} Sally Bean, Trudy Huyghebaert, Christine Leong et Alicia McCallum, et MM. Daryl Bell, Dan Dunsky et Morris Joseph

Date de la réunion (premier examen) : Le 27 novembre 2024.

Absences : 1 membre.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 avril 2025.

Absences : 1 membre.

Conflits d'intérêts : Aucun.



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) est une organisation pancanadienne de la santé. Créée et financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, notre organisation a le mandat d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique dans le domaine des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux têtes dirigeantes des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

Avis de non-responsabilité : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au cda-amc.ca/fr.

L'information que renferme le présent document est rendue accessible uniquement à titre informatif et éducatif, et ne saurait se substituer à une opinion ou à un avis médical, au discernement ou au jugement clinique dans la prise en charge chez un patient ou une patiente en particulier, ni à tout autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tierces parties figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à demandes@cda-amc.ca.