

## Recommandation en vue du remboursement

# Lébrigizumab (Ebglyss)

**Indication :** Dans le traitement de la dermatite atopique modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent (12 ans ou plus) pesant au moins 40 kg dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques sur ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Le lébrigizumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

**Promoteur :** Eli Lilly Canada

**Recommandation finale :** Ne pas rembourser.

# Résumé

## Que recommande l'Agence des médicaments du Canada concernant le remboursement d'Ebglyss?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Ebglyss dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

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

- Des données probantes issues de trois essais cliniques montrent qu'à court terme, le traitement par Ebglyss atténue la gravité de la DA et soulage les démangeaisons par rapport au placebo chez les adultes et les adolescents atteints de DA modérée ou grave. Cependant, d'après les données probantes examinées lors des réunions de premier examen et de reconsidération, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) ne peut pas déterminer si le lébrikizumab répondrait aux besoins non satisfaits des patients en raison d'incertitudes relativement à ses bienfaits par rapport aux comparateurs pertinents ainsi qu'à ses bienfaits chez les patients ayant déjà reçu le dupilumab ou un inhibiteur de Janus kinase (JAK).
- Aucune donnée probante comparant directement Ebglyss aux traitements actuellement offerts contre la DA n'a été présentée. Les données probantes indirectes soumises comportent des limites qui altèrent le degré de certitude des données probantes, et il n'est pas certain que les estimations soient valides.
- On ignore l'innocuité relative d'Ebglyss et d'autres traitements contre la DA, comme aucune donnée probante comparative n'a été présentée. De plus, l'innocuité et l'efficacité à long terme sont incertaines en raison de limites associées aux devis d'études et aux analyses réalisées sur les données probantes disponibles.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que la dermatite atopique?

La 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

# Résumé

causer de l'anxiété ou de la dépression. Dans les pays à revenu élevé, elle touche environ 20 % des enfants et 10 % des adultes.

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

Il pourrait y avoir un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires qui réduisent efficacement la gravité et les symptômes de la DA, particulièrement chez les personnes dont la maladie n'a pas répondu de manière adéquate à d'autres médicaments biologiques ou à des inhibiteurs de Janus kinase ou qui ne peuvent pas recevoir de façon sécuritaire ces types de traitement.

## **Combien coute Ebglyss?**

Le traitement par Ebglyss devrait couter environ 35 657 \$ par patient la première année et environ 24 397 \$ par patient les années subséquentes.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas rembourser le lébrikizumab dans le traitement de la dermatite atopique (DA) modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent (12 ans ou plus) pesant au moins 40 kg dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés.

## Justification

Le CCEM convient qu'il est besoin d'options de traitement supplémentaires pouvant réduire efficacement la gravité et les symptômes de la DA. Cependant, les observations des patients et des cliniciens indiquent qu'il existe un besoin à combler chez les personnes dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par un traitement biologique qui s'inquiètent du profil d'innocuité des inhibiteurs de Janus kinase (JAK), ainsi que chez les personnes ayant épuisé toutes les options offertes. En s'appuyant sur les données probantes examinées, le CCEM ne peut pas déterminer si le lébrikizumab répondrait adéquatement à ce besoin.

Le Comité se penche sur des données probantes comparant le lébrikizumab au placebo provenant de trois essais cliniques randomisés (ECR) de phase III (ADvocate 1, N = 424; ADvocate 2, N = 427; et ADhere, N = 211) menés chez des adultes et des adolescents atteints de DA modérée ou grave insuffisamment maîtrisée par les traitements topiques. Selon les trois essais, comparativement au placebo, le traitement d'induction par le lébrikizumab (avec ou sans corticostéroïdes topiques) procure une amélioration d'importance clinique à l'indice d'étendue et de gravité de l'exéma EASI (de l'anglais *Eczema Area and Severity Index*) évalué par le médecin et à l'évaluation globale réalisée par le chercheur (IGA, de l'anglais *Investigator Global Assessment*), et entraîne une réduction des démangeaisons rapportées par les patients, après 16 semaines.

Le dupilumab, l'upadacitinib et l'abrocitinib sont des comparateurs d'intérêt pour le médicament à l'étude. Il n'y a pas de données probantes comparant directement le lébrikizumab aux autres médicaments biologiques ou aux inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitement de la DA. Une métaanalyse en réseau (MR) fournit des données probantes indirectes sur les combinaisons d'intérêt; cependant, les résultats sont non concluants lorsqu'on compare le lébrikizumab au dupilumab et à l'abrocitinib, la plupart des estimations étant minées par une importante imprécision qui limite l'interprétabilité de l'effet thérapeutique du lébrikizumab par rapport aux comparateurs. En outre, étant donné l'hétérogénéité des données, on ignore si l'hypothèse de transitivité est respectée et si les estimations sont valides.

La MR n'évalue aucun critère d'évaluation de l'innocuité et, en l'absence de données comparatives directes, on ignore l'innocuité comparative du lébrikizumab. D'après les essais cliniques, le médicament à l'étude pourrait accroître le risque à court terme de conjonctivite comparativement au placebo. L'innocuité et l'efficacité à long terme du lébrikizumab dérivées des ECR et de l'étude de prolongation sont incertaines en raison de limites dans les données, qui comprennent une population de sujets répondeurs et des effets différés pour les données sur 52 semaines des essais pivots ainsi que l'absence de groupe de comparaison pour l'étude de prolongation.

Les observations des patients reçues dans le cadre du présent examen soulignent le besoin de traitements supplémentaires pouvant réduire la gravité et les symptômes de la DA, améliorer la qualité du sommeil et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), procurer des bienfaits durables et être surs. Comme il est mentionné précédemment, les données probantes n'établissent pas que le lébrikizumab répond à ce besoin comparativement aux autres traitements offerts.

## Points de discussion

- **Demande de reconsidération du promoteur** : Le promoteur présente une demande de reconsidération de la recommandation provisoire initiale de ne pas rembourser le lébrikizumab dans le traitement de la DA modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent (de 12 ans ou plus) pesant au moins 40 kg dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Le promoteur soulève trois points, qui sont abordés par le CCEM. D'abord, le promoteur estime que la place du lébrikizumab dans l'arsenal thérapeutique est à titre de traitement avancé de première intention contre la DA. Ensuite, il juge que les données probantes indirectes montrent que le lébrikizumab a un bénéfice clinique comparable à celui du dupilumab. Enfin, il demande au CCEM de réévaluer l'important besoin à combler chez les patients atteints de DA modérée ou grave.
- **Interprétation des données probantes indirectes** : Pendant les réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM discute du fait que d'autres traitements contre la DA sont offerts et qu'il est difficile de réaliser une évaluation complète du lébrikizumab en l'absence de données probantes comparatives directes. D'après la MR fournie dans le dossier de demande initial, aucune donnée probante ne laisse entrevoir un avantage du lébrikizumab par rapport aux autres traitements avancés contre la DA, soit le dupilumab, l'upadacitinib et l'abrocitinib. Les membres du Comité mentionnent également que les résultats qui ne sont pas statistiquement significatifs ne peuvent être interprétés comme une équivalence. De plus, la MR donne à penser qu'il pourrait y avoir dans certains critères d'évaluation, comme la réponse à l'EASI et la réponse à l'échelle d'évaluation numérique (EEN) du prurit, tous deux à la semaine 16, des différences indiquant que le lébrikizumab pourrait ne pas être aussi efficace que l'upadacitinib et l'abrocitinib.
- **Les données sur le recours au lébrikizumab après d'autres traitements avancés sont incertaines** : Au cours des deux réunions, le CCEM reconnaît que le lébrikizumab (avec ou sans corticostéroïdes topiques) semble plus efficace que le placebo pour ce qui est d'importants critères d'évaluation relatifs à l'EASI et à l'IGA ainsi que de l'EEN du prurit remplie par le patient. Le Comité aborde également le recours au lébrikizumab chez les patients intolérants au traitement biologique d'usage (le dupilumab) ou dont la maladie y est réfractaire, situations qui constituent un besoin à combler selon les groupes de patients et de cliniciens, et où le besoin d'options supplémentaires est le plus criant. Ce besoin à combler est également soulevé par le clinicien expert appuyant cette demande d'examen. Si les essais comprenaient des patients ayant déjà reçu d'autres traitements à action générale, il n'était pas nécessaire pour y participer d'avoir des antécédents de réponse

inadéquate ou d'intolérance à d'autres traitements immunomodulateurs, à des médicaments biologiques ou à des inhibiteurs de JAK (ce qui correspond à la population chez qui existe le besoin à combler). Par conséquent, on ne sait pas avec certitude si le lébrikizumab est efficace dans le traitement de la DA en cas d'échec antérieur d'un traitement par le dupilumab ou un inhibiteur de JAK (soit en traitement de deuxième intention ou d'intention ultérieure).

- **Certitude des données probantes de la revue systématique (GRADE) :** Le CCEM aborde l'évaluation par l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) des critères d'évaluation retenus pour l'examen du lébrikizumab. Appliquée aux critères d'évaluation pertinents inclus dans les essais contre placebo ADvocate 1, ADvocate 2 et ADhere, selon lesquels le lébrikizumab (avec ou sans corticostéroïdes topiques) serait associé à une proportion supérieure de patients obtenant un score IGA de 0 ou 1, une réponse EASI 75 ou une amélioration d'au moins quatre points à l'EEN du prurit comparativement au placebo, l'évaluation GRADE conclut à un degré de certitude de modéré à élevé. Les effets thérapeutiques pour les trois critères d'évaluation sont considérés d'importance clinique; cependant, cette importance repose sur les observations de cliniciens experts, étant donné l'absence de données probantes étayant une différence minimale d'importance, et présente donc de l'incertitude. Mentionnons aussi que les critères d'évaluation relatifs à la QVLS et à l'innocuité, qui constituent des critères importants pour les patients, sont associés à un degré de certitude faible à très faible.
- **Absence de données comparatives sur l'innocuité et la QVLS :** Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEM prend acte de la valeur qu'accordent patients et cliniciens au fait de disposer de plusieurs options de traitement. Cependant, étant donné l'absence de données comparatives sur l'innocuité et la QVLS, il est impossible d'évaluer tous les facteurs nécessaires pour concilier les résultats et les besoins à combler (notamment une innocuité supérieure).

## Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire initiale sur le lébrikizumab dans le traitement de la DA modérée ou grave chez l'adulte ou l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg 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 soulève les points suivants :

- Le promoteur demande au CCEM de revoir la place dans l'arsenal thérapeutique du lébrikizumab, qu'il positionnerait comme traitement avancé de première intention contre la DA. Lors de son premier examen, le Comité, soulevant de l'incertitude concernant la place dans l'arsenal thérapeutique, a examiné le médicament dans une indication restreinte, soit comme traitement deuxième intention (après une réponse insuffisante ou une intolérance au dupilumab), ce qui va à l'encontre des observations des patients et des cliniciens reçues par CDA-AMC, de l'indication autorisée par Santé Canada, des données probantes présentées sur le lébrikizumab et des lignes directrices cliniques en vigueur.

- Selon le promoteur, les données probantes indirectes démontrent que le lébrikizumab entraîne un bénéfice clinique semblable à celui des comparateurs. Le promoteur souligne que les procédures de CDA-AMC prévoient l'émission d'une recommandation conditionnelle en présence d'un bénéfice clinique comparable, et que les recommandations défavorables sont habituellement émises en raison de l'absence de bénéfice comparable, de résultats cliniques inférieurs ou d'effets néfastes cliniques importants. Il demande que la recommandation provisoire soit revue en une recommandation conditionnelle, conformément au cadre de recommandation (section 9.3.1 et tableau 20 des procédures). En fonction des données probantes présentées à CDA-AMC et au CCEM, le promoteur propose de fixer des conditions de remboursement semblables à celles recommandées pour le dupilumab.
- Le promoteur affirme que les patients atteints de DA modérée ou grave éprouvent un important besoin à combler. Il estime que les discussions du CCEM ont porté principalement sur le besoin à combler chez les patients présentant une intolérance aux traitements biologiques offerts ou dont la maladie y est réfractaire, ce qui va à l'encontre de l'indication autorisée du lébrikizumab et des observations des patients et des cliniciens, selon lesquelles il faut un accès à des traitements biologiques avancés supplémentaires contre la DA modérée ou grave après un essai infructueux de traitements topiques. Le promoteur demande que le CCEM se penche de nouveau sur le vaste besoin à combler chez les patients atteints de DA modérée ou grave, là où la recommandation provisoire se limite généralement à une population restreinte de personnes ayant obtenu une réponse insuffisante ou présentant une intolérance au dupilumab, ou présentant des contraindications aux inhibiteurs de JAK. Le promoteur affirme que, en vertu des procédures de CDA-AMC, le lébrikizumab devrait être évalué en fonction de l'indication autorisée, qui prévoit le recours au médicament à la fois chez les patients ayant déjà reçu un traitement biologique et chez ceux n'en ayant jamais reçu (indication ne se limitant donc pas à une intention particulière en traitement avancé).

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 d'un clinicien spécialiste possédant une expertise du diagnostic et du traitement de la DA;
- 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 de sept groupes de cliniciens : Atlantic Dermatologists, l'Association de dermatologie de l'Ontario, la Division de dermatologie de l'Hôpital d'Ottawa, le groupe de dermatologie de Fraser Health, le Lynde Institute for Dermatology et Lynderm Research inc., le Pitanga Medical Group et l'Association de dermatologie de la Saskatchewan;
- la rétroaction sur la recommandation provisoire des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de CDA-AMC;

- 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**, **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

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 28 mars 2024

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 25 septembre 2024

**Absences :** Un membre est absent.

**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. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants 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](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et 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 d'un patient en particulier ni d'un 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 tiers 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](mailto:demandes@cda-amc.ca).