

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Upadacitinib (Rinvoq)

**Indication** : dans le traitement de la dermatite atopique réfractaire modérée ou grave qui n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement à action générale (p. ex. corticostéroïde ou médicament biologique) ou lorsque ce type de traitement est déconseillé, chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus. L'upadacitinib peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

**Promoteur** : AbbVie

**Recommandation** : 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 à des fins non commerciales est autorisée 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 Rinvoq?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Rinvoq dans le traitement de la dermatite atopique (DA) réfractaire modérée ou grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Rinvoq ne doit être remboursé que dans le traitement de la dermatite atopique chez les patients ayant déjà essayé la dose maximale tolérée de traitements topiques combinés 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, n'y sont pas admissibles ou présentent une intolérance.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Rinvoq 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, Rinvoq réduit la gravité et les symptômes de la DA, par rapport à un placebo.
- Rinvoq 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.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS des données d'économie de la santé, Rinvoq ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité a déterminé que les données probantes sont insuffisantes pour justifier le coût plus élevé de Rinvoq par rapport au dupilumab pendant la durée du traitement.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Rinvoq devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 62 millions de dollars sur les trois prochaines années.

## 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 coûte Rinvoq?

On s'attend à ce que le traitement par Rinvoq à 15 mg coûte annuellement environ 17 768 \$ par patient. La dose de 30 mg devrait coûter annuellement environ 27 010 \$.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'upadacitinib dans le traitement de la dermatite atopique (DA) réfractaire modérée ou grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus, lorsque la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement à action générale (p. ex. corticostéroïde ou médicament biologique) ou lorsque ce type de traitement est déconseillé, et ce, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

## Justification

Quatre études cliniques ont évalué l'emploi de l'upadacitinib chez des patients atteints de DA chronique modérée ou grave et ayant présenté une réponse inadéquate à des traitements administrés par voie topique ou générale. Trois études comparatives contre placebo et à double insu (Measure Up 1 [n = 847], Measure Up 2 [n = 836] et AD Up [n = 901]) menées auprès d'adultes et d'adolescents ( $\geq 40$  kg) montrent que l'upadacitinib à 15 mg et à 30 mg atténue la gravité de la maladie par rapport à un placebo, lorsqu'il est administré en monothérapie (études Measure Up 1 et 2) ou en combinaison avec des corticostéroïdes topiques (étude AD Up), d'après la réponse EASI-75 (Eczema Area and Severity Index, réponse définie comme une amélioration d'au moins 75 % par rapport au départ de l'indice de l'étendue et de la gravité de l'exéma) et la réponse à l'échelle vIGA-AD (validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis – indice validé de l'évaluation globale du chercheur pour la dermatite atopique). Les données probantes issues de ces études indiquent également que l'upadacitinib (15 mg et 30 mg) pourrait réduire les symptômes de la DA (évalués au moyen d'une échelle d'évaluation numérique [NRS] du prurit, d'une échelle de l'exéma du point de vue du patient [POEM] et de l'échelle d'évaluation des répercussions de la dermatite atopique [ADerm]), améliorer la qualité de vie liée à la santé ([QVLS] évaluée au moyen de l'indice dermatologique de la qualité de vie [DLQI]), ainsi que l'humeur et la productivité (évaluées à l'aide de l'échelle HADS [Hospital Anxiety and Depression Scale – échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression en milieu hospitalier et de l'indice WPAI [work productivity and activity index – indice de productivité et d'activité au travail]). Une étude comparative (Heads Up, n = 692) montre que l'upadacitinib à 30 mg est plus efficace que le dupilumab à 300 mg pour ce qui est de la réduction de la gravité et des symptômes de la maladie (selon les réponses EASI-75 et à l'échelle NRS du prurit) après 16 semaines, mais cette différence n'est plus observée après 24 semaines. Dans les quatre études, le sous-groupe de patients ayant déjà eu recours à des traitements à action générale (p. ex. corticostéroïdes ou médicaments biologiques) a obtenu des résultats comparables à ceux de l'ensemble des populations des études quant aux principaux critères d'évaluation de la réponse reposant sur le score EASI-75 à la semaine 16, et le score vIGA-AD (sauf dans le cas de l'étude Heads Up où ce score n'a pas été évalué). L'analyse des sous-groupes de patients ayant reçu des traitements à action générale n'a pas été définie a priori et pourrait ne pas avoir la puissance requise pour généraliser les résultats de ces études à la population correspondant à l'indication approuvée. En outre, ces études ne fournissent pas de données sur l'augmentation de la dose quotidienne d'upadacitinib à 30 mg en cas de réponse inadéquate à la dose de 15 mg, ni de données cliniques sur la réduction de la dose quotidienne d'upadacitinib à 15 mg en cas de réponse adéquate à la dose de 30 mg.

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 les données probantes sur l'upadacitinib semblent répondre à certains de ces besoins.

Compte tenu du manque de données probantes évaluant l'augmentation et la diminution des doses, ainsi que les proportions de patients prenant une dose de 15 mg ou de 30 mg à un moment donné, il n'a pas été possible de déterminer si l'upadacitinib est rentable dans le cadre du schéma posologique approuvé par Santé Canada. Les estimations exploratoires de l'ACMTS sont très incertaines, comportent un biais en faveur de l'upadacitinib et sont très sensibles aux hypothèses retenues pour les prix de l'upadacitinib et du dupilumab.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
<p>1. Les patients (atteints d'une DA réfractaire démontrée) ont fait un essai adéquat de chacun des traitements suivants, 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 de nombreuses années, dans les traitements classiques de la DA réfractaire modérée ou grave, les médicaments utilisés étaient des immunomodulateurs d'ancienne génération qui continuent de susciter des préoccupations quant à leur innocuité à long terme. Cependant, les cliniciens ont une grande expérience de l'utilisation d'immunomodulateurs à action générale, et leurs coûts sont modestes comparativement à des médicaments plus récents. Le CCEM approuve l'opinion du clinicien expert et les évaluations de la pratique réalisées dans d'autres provinces et territoires et estime que l'essai d'au moins un immunomodulateur classique devrait être tenté avant de prescrire l'upadacitinib pour le traitement de la DA réfractaire, d'autant plus que des données à long terme sur l'innocuité de ce médicament sont attendues. En outre, dans les essais examinés par le CCEM, la majorité des patients avaient déjà reçu au moins un traitement à action générale contre la DA (46,4 %, dans l'étude Measure Up 1, 54,5 % dans l'étude Measure Up 2, 66,6 % dans l'étude AD Up et 51,0 % dans l'étude Heads Up).</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'upadacitinib 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'upadacitinib, 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>

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
		<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 fois par jour pendant 12 semaines;</p> <p>3.5. pour l'azathioprine : dose de 1,5 à 2,5 mg/kg par jour pendant 12 semaines.</p>
2. Le médecin fournit le score aux échelles EASI et vIGA-AD au moment de la première demande de remboursement.	Les études Measure Up 1, Measure Up 2, AD Up et Heads Up ont recruté des patients ayant un score égal ou supérieur à 16 à l'échelle EASI, et égal ou supérieur à 3 à l'échelle vIGA-AD.	—
Renouvellement		
3. La durée maximale de la première autorisation est de 20 semaines. À la demande de poursuite 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 médecin démontre le maintien de la réponse EASI-75 depuis le début du traitement tous les six mois pour les autorisations ultérieures.	<p>Le CCEM recommande d'attendre de 16 à 20 semaines après le début du traitement pour l'évaluation de la première demande de renouvellement, compte tenu du moment où l'évaluation du critère principal dans les études pivots a eu lieu (c.-à-d. la réponse EASI-75 à 16 semaines), et d'accorder une flexibilité supplémentaire de 4 semaines pour permettre la planification des évaluations de suivi.</p> <p>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.</p>	—
4. Le médecin démontre le maintien de la réponse EASI-75 depuis le début du traitement tous les six mois pour les renouvellements ultérieurs.		—
Ordonnance		
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'upadacitinib 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.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
6. L'upadacitinib n'est pas utilisé en combinaison avec la photothérapie, les 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'upadacitinib 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.	—
<b>Prix</b>		
7. Une réduction du prix.	Le rapport cout/efficacité de l'upadacitinib, lorsqu'il est administré conformément à la posologie recommandée par Santé Canada, est inconnu.  D'après une analyse exploratoire, aucune réduction de prix ne serait nécessaire pour que l'upadacitinib à 15 mg soit considéré comme rentable, par rapport aux MSS, pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. En revanche, une réduction de prix de 35 % serait nécessaire dans le cas de l'upadacitinib à 30 mg pour qu'il soit considéré comme rentable par rapport à la dose de 15 mg. Les prix retenus dans le cadre de l'analyse étaient le prix soumis par le fabricant pour l'upadacitinib et les prix accessibles au public pour les comparateurs.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DA = dermatite atopique; EASI = Eczema Area and Severity Index; JAK = Janus kinase; MSS = meilleurs soins de soutien; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.

## Points de discussion

- Dans les quatre études examinées par le CCEM, les résultats ayant trait aux principaux critères d'évaluation de la réponse, soit le score EASI-75 à la semaine 16 et le score vIGA-AD (sauf dans l'étude Heads Up où il n'a pas été évalué) sont comparables entre le sous-groupe de patients ayant déjà reçu des traitements à action générale et les populations globales des études. Le CCEM fait remarquer que, bien que cela sous-entende que l'effet bénéfique de l'upadacitinib est équivalent dans ce sous-groupe de patients et dans les populations globales des études, les résultats des analyses par sous-groupes doivent être interprétés avec prudence, car ces analyses n'ont pas été définies au préalable dans le protocole des études. D'après le clinicien expert, il est probable que la réponse à l'upadacitinib soit comparable, que les patients aient déjà reçu ou non un traitement à action générale contre la DA.
- Le CCEM note que, d'après les essais, la DA modérée ou grave est définie par un score EASI égal ou supérieur à 16 et un score vIGA-AD égal ou supérieur à 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'upadacitinib.
- Une comparaison de traitements indirecte (CTI) a comparé l'upadacitinib et le dupilumab chez des adultes ou des adolescents atteints de DA modérée ou grave n'ayant pas obtenu de réponse adéquate à la cyclosporine. Cette CTI indique que [REDACTED]

[REDACTED]. Cependant, elle ne permet pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité à long terme de l'upadacitinib, 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.

- Le CCEM fait remarquer que les quatre études examinées n'ont pas duré suffisamment longtemps pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'upadacitinib.
- Le CCEM s'est penché sur les analyses exploratoires de l'ACMTS qui examinent séparément l'upadacitinib à 15 mg et à 30 mg (ce qui ne correspond pas aux recommandations posologiques). Ces analyses de scénarios prévoient un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 48 616 \$ par AVAQ gagnée pour l'upadacitinib à 15 mg comparativement aux meilleurs soins de soutien, et un RCED de 372 226 \$ par AVAQ gagnée pour l'upadacitinib à 30 mg en combinaison avec des corticostéroïdes topiques (CST) comparativement à l'upadacitinib à 15 mg en combinaison avec des CST. On retrouve dans ces analyses les limites indiquées dans le rapport pharmacoéconomique de l'ACMTS.
- L'existence d'un biais associé aux moments auxquels les évaluations ont été réalisées et le manque de données comparatives directes portant sur la population correspondant à l'indication autorisée par Santé Canada ajoutent une grande incertitude aux comparaisons de l'efficacité différentielle entre l'upadacitinib et le dupilumab. Des analyses cout/efficacité ont été effectuées en utilisant les prix courants accessibles au public pour tous les traitements, y compris le dupilumab. L'estimation du cout différentiel de l'upadacitinib par rapport au dupilumab est également incertaine, étant donné que le prix du dupilumab négocié par les régimes d'assurance médicaments est probablement inférieur au prix courant. Dans l'analyse exploratoire de l'ACMTS, les variations de prix du dupilumab influent sensiblement sur le rapport cout/efficacité. Les négociations relatives aux prix de l'upadacitinib devraient tenir compte de l'incertitude associée aux différences de couts et d'efficacité.

## Contexte

La 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, ayant 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 (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'upadacitinib est une petite molécule qui exerce un effet inhibiteur réversible sur les Janus kinases et qui est indiquée dans le traitement de la DA réfractaire modérée ou grave chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans ou plus lorsque la maladie n'est pas adéquatement maîtrisée par un traitement à action générale (p. ex. un stéroïde ou un médicament biologique) ou que l'utilisation de ce type de traitement est déconseillée. L'upadacitinib peut être administré en combinaison ou non avec des CST. La monographie de l'upadacitinib contient un encadré sur les mises en garde contre le risque d'infections graves, de tumeurs malignes et de thrombose. Il est recommandé d'interrompre l'upadacitinib en cas d'infection grave jusqu'à ce que celle-ci soit jugulée. L'upadacitinib est offert sous forme de comprimés à libération prolongée de 15 mg ou 30 mg, à prendre par voie orale. La posologie initiale de l'upadacitinib recommandée par Santé Canada est de 15 mg une fois par jour chez l'adulte. Si le patient n'obtient pas de réponse adéquate (par exemple, EASI-75), on peut envisager de porter la dose à 30 mg une fois par jour. Chez certains patients, tels que ceux atteints d'une forme grave de la maladie, une dose quotidienne initiale de 30 mg peut s'avérer appropriée. Si le patient n'obtient pas de réponse adéquate à la dose de 30 mg après 16 semaines, il convient d'arrêter le traitement. Chez les adolescents de 12 à 17 ans, la dose recommandée est de 15 mg une fois par jour. L'upadacitinib n'a pas fait l'objet d'études chez les adolescents pesant moins de 40 kg.

## Sources d'information utilisées par le Comité

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

- l'examen de quatre études randomisées (trois études comparatives contre placebo et à double insu, et une étude comparative contre traitement de référence, à double insu et avec double placebo) menées chez des patients atteints de DA modérée ou grave;
- les observations de patients recueillies par trois groupes de patients, la Société canadienne de l'eczéma (SCE), l'Alliance canadienne des patients en dermatologie (ACPD) et Eczéma Québec – les deux dernières organisations ont présenté un compte rendu conjoint des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la DA;
- les commentaires d'un groupe de cliniciens de l'Atlantic Specialist Group Managing Atopic Dermatitis;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations des patients

Trois groupes de patients ont répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS : la SCE d'une part, et l'ACPD et Eczéma Québec d'autre part, qui ont fourni un compte rendu collectif. La SCE est un organisme de bienfaisance canadien enregistré qui se consacre à l'amélioration de la vie des Canadiens atteints d'exéma et dont la mission est le soutien, l'éducation, la sensibilisation et la recherche. L'ACPD est un organisme national sans but lucratif qui défend, éduque et soutient les Canadiens touchés par des troubles de la peau, des cheveux et des ongles. Eczéma Québec est un comité consultatif de patients et un organisme à but non lucratif enregistré.

La SCE a recueilli des données d'enquête auprès de plus de 3 000 adultes atteints de DA et d'aidants d'enfants atteints de DA. Eczéma Québec et l'ACPD ont élaboré un sondage en ligne qui a été diffusé par l'entremise du bulletin des deux organismes et des médias sociaux, et auquel 56 personnes ont répondu.

Les groupes de patients mentionnent les répercussions négatives de la DA sur le patient et sa famille et la détresse psychologique qu'elle peut entraîner. Les démangeaisons sont souvent signalées comme étant le symptôme le plus inconfortable de la DA, et plus de la moitié des répondants adultes atteints de DA grave mentionnent la difficulté quasi insurmontable à maîtriser l'envie de se gratter. Les démangeaisons ont également des effets importants sur le sommeil, causant des réveils fréquents ainsi que des difficultés à s'endormir et à rester endormi. On note une corrélation entre la gravité de la DA et les répercussions sur la qualité de vie, la perte de productivité à l'école et le fardeau pour les systèmes de santé. Les symptômes de la DA ont également un retentissement psychosocial important. Tous les répondants ont éprouvé des démangeaisons dues à la DA. Selon l'enquête de l'ACPD, les autres symptômes sont les rougeurs cutanées (87,88 %), les éruptions répétées (84,85 %), le grattage fréquent (84,85 %), une peau craquelée (84,85 %), une peau sèche et rugueuse (78,79 %), les perturbations du sommeil (75,76 %), les saignements (69,70 %), la desquamation (69,70 %), les douleurs (69,70 %), l'épaississement de la peau (60,61 %), les suintements (48,48 %), l'enflure (42,42 %), la lichénification (39,39 %) et les cloques (36,36 %). D'après l'enquête de la SCE, 32 % des répondants adultes atteints de DA modérée ou grave ont manqué des activités professionnelles en raison de leur état, et 30 % ont dû changer de carrière ou abandonner certaines activités. Les aidants indiquent que la DA fait peser un lourd fardeau émotionnel sur tous les membres de la famille et que les sentiments de culpabilité, de frustration, de colère et de tristesse sont courants. Au total, 41 % des aidants déclarent avoir éprouvé un fort sentiment d'échec lorsqu'ils ne parvenaient pas à maîtriser les poussées chez un enfant. Les patients et les aidants indiquent que les répercussions de la DA sur la santé mentale représentent un aspect important de la maladie, souvent mal compris des autres et non considéré comme prioritaire par les fournisseurs de soins de santé. La DA chronique, lorsqu'elle n'est pas maîtrisée, peut entraîner de la dépression, de l'anxiété, une mauvaise estime de soi, un manque d'énergie et, malheureusement, dans des cas extrêmes, faire surgir des pensées suicidaires.

La plupart des patients font part de leur insatisfaction à l'égard des traitements à leur disposition. Ils ne considèrent pas non plus ces traitements comme des options à long terme, mais plutôt comme des « solutions temporaires », ce qui accroît leur frustration. Les répercussions financières des traitements sont également une source de préoccupation.

Les patients estiment qu'il est essentiel de pouvoir disposer d'autres options de traitement de la DA, lorsque celle-ci n'est pas maîtrisée. Dans l'ensemble, ils souhaitent pouvoir soulager plus efficacement les démangeaisons, réduire les poussées et les éruptions cutanées, améliorer leur qualité de vie et leur sommeil, mais aussi l'apparence des lésions d'exéma, notamment aux mains et aux yeux, et apaiser la douleur.

## Observations de cliniciens

### Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que, dans des conditions idéales, le traitement de la DA serait accessible à tous les Canadiens, rentable dans le contexte d'un système public de soins de santé, doté d'un profil d'innocuité à long terme éprouvé et capable d'inverser complètement le dysfonctionnement de la barrière cutanée et les anomalies immunitaires qui caractérisent la DA.

L'upadacitinib pourrait constituer un ajout utile aux traitements actuels de la DA, en particulier en cas de contrindications, d'effets indésirables (EI) ou d'absence de réponse aux immunosuppresseurs employés hors des indications approuvées. Il pourrait également s'avérer avantageux lorsque le traitement par le dupilumab donne une réponse sous-optimale, en cas de conjonctivite grave ou d'autres effets secondaires oculaires du dupilumab, ou en cas d'intolérance aux injections (p. ex. en raison de réactions graves au point d'injection), ou tout simplement si le patient préfère un médicament qui s'administre par voie orale. Tous les patients atteints de DA traités par l'upadacitinib devraient continuer de prendre les émoullissants, les CST ou les inhibiteurs topiques de la calcineurine qui leur ont été prescrits.

L'upadacitinib peut offrir une autre option de traitement efficace dans le paysage clinique canadien. On ne s'attend pas à ce que les immunosuppresseurs employés hors des indications approuvées ou le dupilumab soient administrés en combinaison avec l'upadacitinib, mais l'on peut concevoir que de nombreux praticiens envisageront d'essayer le méthotrexate et la cyclosporine avant d'amorcer un traitement par l'upadacitinib. L'upadacitinib 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'upadacitinib est à éviter chez les patients qui pourraient avoir des contrindications aux inhibiteurs des Janus kinases comme une infection évolutive grave; un cancer, notamment si une chimiothérapie est en cours (y compris des inhibiteurs du point de contrôle); une hépatopathie grave; une néphropathie grave; la grossesse ou l'allaitement; les antécédents d'événements thromboemboliques ou une maladie hématologique préexistante, ainsi que chez les patients pesant moins de 40 kg.

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 critères, une réduction de 75 % du score EASI initial après 16 semaines de traitement représente un critère rationnel en matière de réponse. La réponse au traitement par l'upadacitinib doit être évaluée au bout de 16 semaines. 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 doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation après 20 semaines.

En cas de symptômes jugés graves, le traitement par l'upadacitinib doit être amorcé à la dose de 30 mg pendant 16 semaines puis faire l'objet d'une évaluation de la réponse (p. ex.

le score EASI-75). Si la dose de 30 mg élicite une réponse, on doit alors la réduire à 15 mg. Dans la monographie approuvée par Santé Canada, il est indiqué qu'en l'absence de réponse à la dose de 15 mg après 16 semaines de traitement, il faut augmenter la dose à 30 mg. Si après 16 semaines de traitement à cette dose, la réponse (p. ex. le score EASI-75) n'est pas adéquate, il convient d'arrêter l'upadacitinib.

Les critères anticipés d'abandon du traitement sont notamment l'incapacité d'obtenir une réponse considérée comme cliniquement significative 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'upadacitinib; la survenue d'EI (p. ex. lymphopénie, neutropénie, thrombose artérielle, thromboembolie veineuse), 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, ayant de l'expérience dans le traitement de la DA. Les dermatologues connaissent bien la posologie appropriée et la durée du traitement, ainsi que les modalités de surveillance des effets toxiques potentiels.

### Groupes de cliniciens

Un groupe de cliniciens a transmis des commentaires sur l'examen du remboursement de l'upadacitinib dans le cadre du traitement de la DA modérée ou grave chez l'adulte et l'adolescent. Il s'agit de l'Atlantic Specialist Group Managing Atopic Dermatitis, qui est un groupe de médecins, comprenant des omnipraticiens, des dermatologues, des allergologues et des immunologues qui prennent en charge des patients atteints de DA. Les membres du groupe exercent dans divers milieux cliniques à travers le Canada atlantique.

Selon ces cliniciens, ce sont les patients atteints de DA modérée ou grave qui font face au plus grand besoin non comblé, dont le principal est le manque d'accès à un traitement efficace, pratique et sûr qui permet d'obtenir une maîtrise et une rémission à long terme de la maladie, étant donné que les poussées sont très fréquentes dès l'arrêt des médicaments en cours. Ce cycle de récurrence mène à la progression de la maladie vers une forme chronique grave et a de profondes répercussions sur la QVLS.

Dans la séquence des traitements, l'upadacitinib aurait sa place après les traitements de première intention de la DA légère (p. ex. mesures liées au mode de vie et stéroïdes topiques). Dans ce cas, l'upadacitinib remplacerait les traitements à action générale actuellement utilisés hors des indications approuvées, ainsi que la photothérapie. Selon le groupe de cliniciens, le dupilumab répond, dans une certaine mesure, aux préoccupations et aux besoins de certains patients, et il pourrait changer le paradigme thérapeutique grâce à son efficacité et à sa facilité d'administration. Ce point de vue concernant la place du traitement diffère de celui du clinicien expert consulté par l'ACMTS, qui indique que l'on devrait recourir à l'upadacitinib après avoir essayé les traitements à action générale actuellement utilisés (même en dehors des indications approuvées) lorsque la DA ne répond pas aux CST, comme le méthotrexate ou la cyclosporine.

L'upadacitinib conviendrait le mieux au traitement de la DA modérée ou grave lorsque l'on n'obtient pas ou n'anticipe pas de réponse, ou en cas de réactions indésirables à l'utilisation à long terme de CST. Dans de telles situations, il est impératif d'intervenir car les patients manquent d'options thérapeutiques à long terme et présentent un risque élevé de progression de la maladie.

Les résultats mesurés dans les essais cliniques, comme le score VIGA-AD, le sont également dans la pratique clinique quotidienne, à l'exception peut-être des scores EASI, qui sont relativement méconnus. Selon le groupe de cliniciens, une réponse cliniquement significative à l'upadacitinib se manifesterait par un soulagement des démangeaisons signalées par le patient (réduction de 4 points sur l'échelle NRS ou score NRS inférieur à 3), une réduction du score DLQI de 4 ou plus (ou une amélioration acceptable), une amélioration de la qualité du sommeil rapportée par le patient, une diminution des perturbations scolaires et professionnelles liées à la DA, et un score d'évaluation globale du médecin de 0 ou 1. Pour que la réponse à l'upadacitinib soit considérée comme cliniquement significative, il est important de noter qu'un patient ne devrait pas présenter d'effets secondaires graves, notamment pendant des périodes prolongées.

Après l'amorce d'un traitement à action générale, la réponse devrait être évaluée au bout de 12 à 16 semaines. La décision d'interrompre le traitement devrait reposer sur l'absence de réponse, une aggravation importante de la maladie (c.-à-d. lichénification, augmentation de la surface corporelle touchée et démangeaisons) et la détérioration de la qualité de vie, mais aussi sur l'apparition d'EI ou d'une intolérance au médicament jugés inacceptables par le patient et le médecin. Le traitement par l'upadacitinib devrait être interrompu si le patient contracte une infection grave ou présente des anomalies marquées aux analyses de laboratoire (p. ex. nombre absolu de lymphocytes inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, nombre absolu de neutrophiles inférieur à 1 000/mm<sup>3</sup>, taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl, ou si l'on soupçonne une lésion hépatique d'origine médicamenteuse [d'après les taux de transaminases hépatiques]), auquel cas il pourrait être repris après normalisation des taux. Idéalement, un patient atteint de DA et recevant l'upadacitinib devrait être traité et suivi dans un établissement de soins non urgents qui lui est accessible, par un dermatologue ou un allergologue ayant de l'expérience dans le traitement de la DA modérée ou grave. Les médecins de famille, les infirmières praticiennes ou autres prestataires de soins de santé devraient recevoir des conseils sur le processus d'aiguillage approprié.

## 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'upadacitinib :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- poursuite ou renouvellement;
- Prescription.

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**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
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.
<b>Amorce du traitement</b>	
Le traitement par l'upadacitinib 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'upadacitinib, bien que cette recommandation clinique soit entachée d'une forte incertitude compte tenu du manque de données probantes.
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'upadacitinib?	<p>Selon le CCEM, avant d'amorcer le traitement par l'upadacitinib, 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'upadacitinib.</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'upadacitinib?	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'upadacitinib. Les deux médicaments devraient avoir une place équivalente dans la prise en charge thérapeutique dans la population de patients visée par cette indication.
Les essais inclus ayant duré de 12 à 16 semaines, et le suivi le plus long, 48 semaines, considèreriez-vous, 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'upadacitinib dans le cadre du traitement de la DA et qu'un suivi beaucoup plus long est requis.
Voici les critères d'amorce du traitement par le dupilumab selon le CCEM : 1. 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 lorsque ces traitements sont déconseillés.	Le CCEM et le clinicien expert conviennent que ces critères peuvent s'appliquer à l'upadacitinib. 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.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>2. Essai adéquat de chacun des traitements suivants ou inadmissibilité à ceux-ci : photothérapie (là où le traitement est offert), méthotrexate et cyclosporine.</p> <p>3. Le patient qui a fait un essai adéquat de la photothérapie, du méthotrexate et de la cyclosporine doit présenter une maladie réfractaire ou une intolérance démontrée.</p> <p>4. Le médecin doit fournir le score aux échelles EASI et IGA au moment de la première demande de remboursement</p> <p>5. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois.</p> <p>Devrait-on appliquer à l'upadacitinib les critères d'amorce du traitement utilisés pour le dupilumab?</p>	
<p>La recommandation du CCEM concernant le dupilumab comprenait les trois considérations suivantes liées à la mise en œuvre :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. D'après les essais, la DA modérée ou grave est définie par un score EASI de 16 points ou plus, ou un score vIGA-AD de 3 ou 4.</li> <li>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'obtention d'une réponse EASI-75.</li> <li>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.</li> </ol> <p>Ces trois considérations liées à la mise en œuvre devraient-elles également s'appliquer à l'upadacitinib?</p>	<p>Selon le CCEM et le clinicien expert, ces considérations liées à la mise en œuvre sont pertinentes pour le remboursement de l'upadacitinib et devraient figurer dans la recommandation.</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"> <li>• Pour la photothérapie : durée typique du traitement de 12 semaines (à raison de 3 séances par semaine).</li> <li>• Pour le méthotrexate : dose de 10 mg à 20 mg par semaine pendant 12 semaines.</li> <li>• Pour la cyclosporine : dose de 2,5 mg/kg à 5 mg/kg par jour pendant 12 semaines.</li> </ul> <p>Les patients qui obtiennent une réponse adéquate au méthotrexate ou à la cyclosporine peuvent diminuer la dose 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.</p>
<p>En pratique clinique, comment définirait-on l'<i>inadmissibilité</i> d'un patient atteint de DA au traitement par le méthotrexate ou la cyclosporine?</p>	<p>Selon le clinicien expert, les patients deviendraient inadmissibles en fonction des facteurs de risque ou des EI potentiels des interventions.</p> <p>Le CCEM fait également remarquer que l'inadmissibilité est décrite en détail dans les monographies du méthotrexate ou de la cyclosporine.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
<p>Voici les critères de renouvellement du remboursement du dupilumab selon le CCEM :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. À la demande de poursuite du remboursement, le médecin doit démontrer l'effet clinique bénéfique, défini comme étant une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) initial, 6 mois après le début du traitement.</li> <li>2. Le médecin doit démontrer tous les six mois le maintien de la réponse EASI-75 depuis le début du traitement pour les autorisations ultérieures.</li> </ol> <p>Devrait-on appliquer à l'upadacitinib les critères de renouvellement du remboursement utilisés pour le dupilumab?</p>	<p>Selon le clinicien expert, il est possible d'appliquer les critères de renouvellement à l'upadacitinib, 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.</p>
<b>Prescription</b>	
<p>Peut-on utiliser l'upadacitinib en combinaison avec d'autres inhibiteurs des JAK, des ARMM biologiques, la photothérapie ou des immunosuppresseurs?</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert sont d'avis que l'upadacitinib 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).</p>
<p>L'upadacitinib doit-il être prescrit en consultation avec un dermatologue ou un autre spécialiste?</p>	<p>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, qui conviennent tout à fait dans ce cas.</p>

ARMM = antirhumatisme modificateur de la maladie; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; DA = dermatite atopique; EASI = Eczema Area and Severity Index; ECR = essai clinique randomisé; EI = effet indésirable; JAK = Janus kinase; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.

## ECR = essai clinique randomisé

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

Les études Measure Up 1 (n = 847) et Measure Up 2 (n = 836) étaient deux études comparatives contre placebo, à double insu et avec groupes parallèles. Les patients admissibles étaient des adultes et des adolescents ( $\geq 40$  kg) atteints de DA chronique et ayant des antécédents démontrés de réponse inadéquate aux traitements topiques ou d'utilisation d'un traitement à action générale. Dans les deux études, les patients ont été répartis au hasard dans trois groupes, le premier recevant l'upadacitinib à 15 mg, le deuxième, l'upadacitinib à 30 mg, et le troisième, un placebo. Les deux critères d'évaluation principaux étaient la proportion de sujets obtenant une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (EASI-75) et un score vIGA-AD de 0 ou 1 à la semaine 16.

L'étude AD Up était semblable aux études Measure Up 1 et Measure Up 2, en ce qui concerne le plan, les critères d'inclusion, la population (n = 901) et les critères d'évaluation principaux à 16 semaines, mais elle en différait quant au traitement consistant en l'administration de CST en combinaison avec l'upadacitinib à 15 mg, à 30 mg ou un placebo.



L'étude Heads Up était une étude comparative contre traitement de référence, à répartition aléatoire, à double insu et avec double placebo (n = 692) qui a comparé l'upadacitinib à 30 mg au dupilumab à 300 mg par voie sous-cutanée chez des adultes (18 à 75 ans) atteints de DA chronique et ayant des antécédents démontrés de réponse inadéquate aux traitements topiques ou d'utilisation d'un traitement à action générale. Son principal critère d'évaluation était la proportion de patients atteignant une réponse EASI-75 à la semaine 16.

### Efficacité

Le clinicien expert consulté par l'ACMTS estime que les critères d'évaluation de la gravité de la maladie comme les scores EASI-75, vIGA-AD et SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis scale) sont déterminants pour la prise de décisions et la pratique clinique. Ils sont également mentionnés dans les commentaires reçus des groupes de patients. De même, les résultats concernant les symptômes, mesurés à l'aide des échelles NRS pour le prurit, POEM et ADerm, la QVLS, l'humeur et la productivité sont considérés comme faisant partie des éléments de mesure les plus importants à appliquer aux différents aspects de la prise de décisions.

Au suivi à 16 semaines, l'upadacitinib a entraîné des améliorations statistiquement significatives des principaux critères d'évaluation de la gravité de la maladie dans les études Measure Up, AD Up et Heads Up. Dans l'étude Measure Up 1, un plus grand nombre de patients a atteint un score EASI-75 dans les groupes de l'upadacitinib à 15 mg (196 [69,6 %] des 281 patients) et de l'upadacitinib à 30 mg (227 [79,7 %] des 285 patients) que dans le groupe placebo (46 [16,3 %] des 281 patients); la différence ajustée par rapport au placebo étant de 53,3 % [intervalle de confiance, IC, à 95 % de 46,4 à 60,2;  $p < 0,001$ ] pour le groupe de l'upadacitinib à 15 mg; de 63,4 % [IC à 95 % de 57,1 à 69,8;  $p < 0,001$ ] pour le groupe de l'upadacitinib à 30 mg). Lors de l'évaluation de la réponse EASI-90, davantage de patients dans les groupes de l'upadacitinib à 30 mg (187 [65,8 %]) et à 15 mg (149 [53,1 %]) ont obtenu une réponse par rapport au placebo (23 [8,1 %]; la différence ajustée étant respectivement de 57,8 % [IC à 95 % de 51,5 à 64,1] et de 45,1 % [IC à 95 %, 38,6 à 51,7]). De même, dans l'étude Measure Up 2, 166 [60,1 %] des 276 patients du groupe de l'upadacitinib à 15 mg et 206 [72,9 %] des 282 patients du groupe de l'upadacitinib à 30 mg contre 37 [13,3 %] des 278 patients du groupe placebo ont obtenu une réponse EASI-75, avec une différence ajustée dans le taux de réponse EASI-75 par rapport au placebo de 46,9 % [IC à 95 % de 39,9 à 53,9;  $p < 0,001$ ] pour l'upadacitinib à 15 mg; de 59,6 % [IC à 95 % de 53,1 à 66,2;  $p < 0,001$ ] pour l'upadacitinib à 30 mg. Lors de l'évaluation de la réponse EASI-90, un nombre plus élevé de patients dans les groupes de l'upadacitinib à 30 mg (165 [58,5 %]) et à 15 mg (117 [42,4 %]) ont obtenu une réponse par rapport au placebo (15 [5,4 %]; la différence ajustée étant respectivement de 53,1 % [IC à 95 % de 46,7 à 59,4] et de 36,9 % [IC à 95 % de 30,6 à 43,3]). De même, dans l'étude Measure Up 1, une plus grande proportion de patients ont obtenu une réponse vIGA-AD à la semaine 16 dans les groupes de l'upadacitinib à 15 mg (135 [48,1 %] patients) et à 30 mg (177 [62,0 %] patients) par rapport au groupe placebo (24 [8,4 %] patients) (différence ajustée par rapport au placebo de 39,8 % [IC à 95 % de 33,2 à 46,4;  $p < 0,001$ ] avec l'upadacitinib à 15 mg et de 53,6 % [IC à 95 % de 47,2 à 60,0;  $p < 0,001$ ] avec l'upadacitinib à 30 mg), ainsi que dans l'étude Measure Up 2 (107 [38,8 %] patients dans le groupe de l'upadacitinib à 15 mg et 147 [52,0 %] patients dans le groupe de l'upadacitinib à 30 mg contre 13 [4,7 %] patients dans le groupe placebo avec une différence ajustée dans le taux de réponse vIGA-AD par rapport au placebo de 34,0 % [IC à 95 % de 27,8 à 40,2;  $p < 0,001$ ] avec l'upadacitinib à 15 mg; de 47,4 % [IC à 95 % de 41,0 à 53,7;  $p < 0,001$ ] avec l'upadacitinib à 30 mg).

Dans l'étude AD Up, à la semaine 16, la proportion de patients ayant atteint une réponse EASI-75 a été statistiquement plus élevée dans les groupes recevant l'upadacitinib à 15 mg (194 [64,6 %] des 300 patients) et à 30 mg, tous deux en combinaison avec des CST (229 [77,1 %] des 297 patients) que dans celui du placebo (80 [26,4 %] des 304 patients); la différence ajustée dans le taux de réponse EASI-75 par rapport au placebo étant de 38,1 % (IC à 95 % de 30,8 à 45,4;  $p < 0,001$ ) pour l'upadacitinib à 15 mg et de 50,6 % (IC à 95 % de 43,8 à 57,4;  $p < 0,001$ ) pour l'upadacitinib à 30 mg. Lors de l'évaluation de la réponse EASI-90, un nombre plus élevé de patients dans les groupes de l'upadacitinib à 30 mg (187 [63,1 %]) et à 15 mg (128 [42,8 %]) ont obtenu une réponse par rapport au placebo (40 [13,2 %]; avec une différence ajustée de 57,8 % [IC à 95 % de 51,5 à 64,1] et de 45,1 % [IC à 95 % de 38,6 à 51,7] respectivement). La proportion de patients ayant obtenu une réponse vIGA-AD à la semaine 16 a été statistiquement plus élevée dans les groupes recevant l'upadacitinib à 15 mg (119 [39,6 %] patients) et à 30 mg, tous deux en combinaison avec des CST (174 [58,6 %] patients) que dans celui du placebo (33 [10,9 %] patients); la différence ajustée étant de 28,5 % [IC à 95 % de 22,1 à 34,9] avec l'upadacitinib à 15 mg et de 47,6 % [IC à 95 % de 41,1 à 54,0] avec l'upadacitinib à 30 mg;  $p < 0,0001$  pour les deux doses).

Dans l'étude Heads Up, les taux de réponse EASI-75 ont été statistiquement plus élevés avec l'upadacitinib à 30 mg (247 patients [71,0 %]) qu'avec le dupilumab à 300 mg (210 patients [61,1 %]) à la semaine 16; la différence ajustée entre les groupes étant de 10,0 % (IC à 95 % de 2,9 à 17,0;  $p = 0,006$ ). Cette différence n'était plus statistiquement significative à la semaine 24, puisque 205 patients (59,5 %) dans le groupe du dupilumab et 223 (64,2 %) dans celui de l'upadacitinib à 30 mg ont obtenu une réponse EASI-75 (différence ajustée de 4,6 % [IC à 95 % de -2,6 à 11,9];  $p = 0,211$ ). Lors de l'évaluation de la réponse EASI-90 à la semaine 16, un plus grand nombre de patients ont obtenu une réponse dans le groupe de l'upadacitinib à 30 mg (211 [60,6 %]) que dans celui du dupilumab (133 [38,8 %]); différence ajustée de 21,8 % [14,5 à 29,1]), mais cette différence était moins marquée à la semaine 24 (différence ajustée de 4,6 % [IC à 95 % de 0,5 à 15,4];  $p = 0,036$ ).

Une évaluation des patients ayant déjà reçu des traitements à action générale fait état de résultats semblables à ceux du scénario de référence dans toutes les études (Measure Up 1, Measure Up 2, AD Up et Heads Up) pour ce qui est des principaux critères d'évaluation fondés sur la réponse EASI-75 à la semaine 16, et le score vIGA-AD (sauf dans l'étude Heads Up où il n'a pas été évalué). Dans le sous-groupe de patients ayant déjà reçu un traitement à action générale (p. ex. un stéroïde ou un médicament biologique) contre la DA, les différences ajustées (IC à 95 %) pour l'upadacitinib à 15 mg une fois par jour et à 30 mg une fois par jour (respectivement) par rapport au placebo en ce qui concerne la réponse EASI-75 à la semaine 16 ont été : 54,1 % (44,1 à 64,0) et 67,6 % (58,9 à 76,3) dans l'étude Measure Up 1; 50,8 % (41,8 à 59,9) et 61,5 % (52,7 à 70,3) dans l'étude Measure Up 2; [redacted] et [redacted]. Dans l'étude Heads Up, la proportion de patients atteignant un score EASI-75 à la semaine 16 a été de [redacted] avec le dupilumab et de [redacted] avec l'upadacitinib; la différence ajustée entre l'upadacitinib à 30 mg et le dupilumab à 300 mg étant de [redacted]. Pour qui est de la réponse vIGA-AD, les résultats ont été : [redacted] dans l'étude Measure Up 1 et [redacted]; dans l'étude Measure Up 2, [redacted] et [redacted]; dans l'étude AD Up, [redacted] et [redacted]. La réponse vIGA-AD n'a pas été évaluée dans l'étude Heads Up.

Les symptômes de la DA se sont également atténués. Dans les études Measure Up, la proportion de patients ayant obtenu un score d'au moins 4 à l'échelle NRS évaluant le prurit entre le départ et la semaine 16 a été statistiquement plus élevée, comparativement au placebo, avec l'upadacitinib à 15 mg (différence quant au risque absolu par rapport au placebo [IC à 95 %] de 40,5 % [33,5 à 47,5] dans l'étude Measure Up 1, et 32,6 % [25,8 à 39,4]

dans l'étude Measure Up 2) et avec l'upadacitinib à 30 mg (48,2 % [41,3 à 55,0] dans l'étude Measure Up 1, et 50,4 % [43,8 à 57,1] dans l'étude Measure Up 2);  $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons. La proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 4 points du score total à l'échelle POEM à la semaine 16 était également statistiquement plus élevée avec l'upadacitinib à 15 mg (différence de risque absolu [IC à 95 %] de 52,3 % [45,2 à 59,4] dans l'étude Measure Up 1, et de 42,1 % [34,5 à 49,8] dans l'étude Measure Up 2) et avec l'upadacitinib à 30 mg (58,6 % [51,9 à 65,3] dans l'étude Measure Up 1 et 54,7 % [47,7 à 61,7] dans l'étude Measure Up 2), comparativement au placebo ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons). De meilleurs scores ont également été obtenus à l'échelle ADerm évaluant la douleur cutanée, le sommeil, les émotions et les activités quotidiennes ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons). Aucune analyse par sous-groupes n'a été effectuée sur les résultats liés aux symptômes.

Les résultats de l'étude AD Up et des études Measure Up étaient comparables, révélant une proportion statistiquement plus élevée de patients ayant obtenu un score d'au moins 4 à l'échelle NRS évaluant le prurit entre le départ et la semaine 16 avec l'upadacitinib à 15 mg (différence de risque absolu par rapport au placebo de 36,8 % [IC à 95 % de 29,7 à 43,8]) et avec l'upadacitinib à 30 mg (48,8 % [IC à 95 % de 41,9 à 55,7]), comparativement au placebo ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons). L'amélioration d'au moins 4 points du score POEM total par rapport au départ a été également statistiquement plus élevée avec l'upadacitinib à 15 mg (différence de risque absolu de 40,2 % [IC à 95 % de 33,0, 47,4]) et à 30 mg (44,9 % [IC à 95 % de 37,9 à 51,8]) par rapport au placebo ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons). Des améliorations ont également été observées à l'échelle ADerm pour ce qui est de la douleur cutanée, du sommeil, des émotions et des activités quotidiennes ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).

Par rapport au dupilumab (étude Heads Up), la proportion de patients ayant obtenu un score d'au moins 4 à l'échelle NRS évaluant le prurit, à la semaine 16, a été statistiquement plus élevée dans le groupe de l'upadacitinib à 30 mg (55,2 %) que dans celui du dupilumab à 300 mg (35,9 %), la différence de risque absolu étant de 19,3 % (IC à 95 % de 11,9 à 26,7;  $p < 0,001$ ). À la semaine 24, cette différence a diminué à 8,3 % (IC à 95 % de 0,8 à 15,8), mais est restée statistiquement significative ( $p = 0,030$ ).

Dans les études Measure Up et AD Up, la QVLS s'est également améliorée avec l'upadacitinib à 15 mg et à 30 mg par rapport au placebo, lorsqu'elle a été évaluée avec l'échelle DLQI, mais non à l'aide du score d'utilité du questionnaire générique EQ-5D 5-Levels. L'humeur et la productivité au travail ont également été meilleures chez les patients traités par l'upadacitinib que chez ceux recevant le placebo. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée pour ce qui est des domaines évaluant l'absentéisme. Ces résultats n'ont pas fait l'objet d'analyses par sous-groupes.

### Innocuité

Les doses d'upadacitinib de 15 mg et de 30 mg ont été bien tolérées dans toutes les études par rapport au placebo à la semaine 16, et n'ont pas donné lieu à une augmentation significative des EI ou des effets indésirables graves (EIG) jusqu'à la fin du suivi le plus long de 52 semaines dans les études de prolongation en insu. La fréquence des EIG et des EI ayant mené à l'arrêt des médicaments à l'étude a été similaire d'un groupe à l'autre, sauf dans l'étude Heads Up. Les EI signalés le plus souvent ont été l'acné, l'infection des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite, les céphalées, l'élévation du taux de créatine kinase et la DA. Aucun décès ne s'est produit au cours de l'étude. Aucune analyse par sous-

groupes évaluant les EI dans le contexte de l'exposition antérieure à un traitement de la DA à action générale (p. ex. un stéroïde ou un médicament biologique) n'a été effectuée.

Dans l'étude AD Up, les EI les plus fréquemment signalés ( $\geq 5\%$ , quel que soit le groupe traité) ont été l'acné, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'herpès buccal, l'élévation du taux sérique de créatine kinase, les céphalées et la DA. À la semaine 16, la fréquence de l'acné a été supérieure avec l'upadacitinib (10 % avec la dose de 15 mg et 14 % avec la dose de 30 mg) qu'avec le placebo (2 %). Aucun décès ne s'est produit au cours de l'étude.

Le profil d'innocuité de l'upadacitinib a été comparable dans l'étude Heads Up et les études Measure Up et AD Up. Les fréquences d'EIG et d'EI ayant mené à l'arrêt des médicaments à l'étude ont été respectivement de 2,9 % et 1,2 % avec l'upadacitinib et de 1,2 % et 1,2 % avec le dupilumab. Un décès causé par une bronchopneumonie secondaire à la grippe a été rapporté avec le traitement par l'upadacitinib. L'EI le plus souvent signalé avec l'upadacitinib a été l'acné (15,8 %), qui n'a été mentionnée que par 2,6 % des patients recevant le dupilumab. L'EI le plus souvent signalé avec le dupilumab a été la conjonctivite (8,4 %), survenue chez seulement 1,4 % des patients traités par l'upadacitinib. D'autres EI plus courants dans le groupe de l'upadacitinib ont été l'infection grave (1,1 % contre 0,6 %), l'exéma herpétique (0,3 % contre 0 %), les troubles hépatiques (2,9 % contre 1,2 %) et le zona (2,0 % contre 0,9 %). L'anémie (2,0 % contre 0,3 %), la neutropénie (1,7 % contre 0,6 %) et l'élévation du taux de créatine kinase (6,6 % contre 2,9 %) ont également été plus fréquentes avec l'upadacitinib qu'avec le dupilumab.

### Évaluation critique

La répartition aléatoire et la dissimulation de l'attribution des traitements ont été réalisées comme il convient, donnant lieu à une répartition similaire des variables démographiques et des caractéristiques pathologiques initiales entre les groupes de traitement dans chaque essai, sans déséquilibres importants. L'insu des patients et du personnel de l'étude a été maintenu de façon appropriée. Cependant, étant donné qu'un placebo a été utilisé dans plusieurs études, il est possible qu'il y ait eu levée de l'insu appliqué aux patients ou que ceux-ci aient eu connaissance des traitements leur ayant été attribués selon que leurs symptômes de DA se soient atténués ou non (placebo) au cours de la période d'étude. Dans l'étude Heads Up, il est possible que certains EI (réactions au point d'injection, réactions d'hypersensibilité, conjonctivite) connus pour se produire à une fréquence plus élevée avec le dupilumab aient également entraîné une levée de l'insu, ce qui pourrait avoir biaisé les résultats rapportés par les patients, comme la QVLS. Malgré tout, les deux critères d'évaluation principaux sont relativement objectifs, et le risque de biais est faible.

Les deux critères d'évaluation principaux sont fondés sur les scores vIGA-AD et EASI, qui sont considérés comme étant fiables et valides pour évaluer la gravité et l'étendue de la DA. Ces critères ont été analysés de manière appropriée au sein de la population en intention de traiter, alors que les critères d'évaluation secondaires l'ont été à partir d'analyses de la population au complet. On s'attend à ce que cela introduise un risque de biais en faveur de l'upadacitinib (les données recueillies étant plus complètes pour l'upadacitinib compte tenu des taux plus faibles d'abandon du traitement ou de l'étude) en raison de la perte possible de l'équilibre de répartition des caractéristiques entre les groupes et de la suppression des données incomplètes (en effet, les patients qui répondent au traitement et présentent moins d'EI sont plus susceptibles de poursuivre l'étude et de fournir des données pour les critères d'évaluation). L'ajustement effectué pour tenir compte des comparaisons multiples des

critères d'évaluation principaux et secondaires des essais, au moyen d'une procédure de tests multiples à représentation graphique, était approprié. Le taux d'interruption de l'intervention a été le plus élevé dans les groupes placebo des études Measure Up et AD Up, ce qui introduit un risque de biais contre l'hypothèse nulle (c.-à-d. en faveur d'une efficacité accrue de l'upadacitinib), étant donné que les méthodes d'analyse utilisées auraient imputé un plus grand nombre de non-réponses dans ces groupes. Toutefois, les analyses de sensibilité qui se fondaient sur l'imputation multiple, l'évaluation du point de basculement et l'analyse de la population traitée selon le protocole ont donné des conclusions semblables à celles des analyses primaires. Dans tous les essais, plusieurs analyses par sous-groupes ont été convenablement définies a priori et réalisées (par exemple, en fonction des scores vIGA-AD et EASI au départ, de l'administration antérieure d'un traitement à action générale, de l'âge, du sexe, etc.), et ont donné des résultats similaires.

Les résultats obtenus à partir de la population des études pivots semblent généralisables à la population d'adultes et d'adolescents canadiens atteints de DA. Toutefois, si l'on envisage d'appliquer les résultats portant sur la population de patients ayant déjà reçu des traitements à action générale (ce qui correspond à l'indication approuvée pour l'upadacitinib), seule une proportion des patients inclus dans les études pivots répondait aux critères de l'indication autorisée par Santé Canada. En outre, les données des études pivots sur la dose de 30 mg ne s'appliquent également qu'à une fraction de la population, ce qui contribue au manque de données permettant de mieux estimer les effets dans la population visée par l'indication approuvée, c'est-à-dire les effets de l'upadacitinib chez les patients atteints de DA passant de la dose de 15 mg à la dose de 30 mg parce qu'ils n'ont pas obtenu de réponse adéquate (par exemple, EASI-75). En outre, aucune étude clinique ne s'est penchée sur la réduction de la dose quotidienne d'upadacitinib à 15 mg chez les patients ayant obtenu une réponse avec la dose de 30 mg. Ce manque de données probantes accroît l'incertitude associée à la généralisabilité des résultats à la population à qui s'appliquerait l'indication.

Dans toutes les études pivots examinées par l'ACMTS, l'évaluation du sous-groupe de patients ayant déjà reçu des traitements à action générale a donné lieu à des résultats comparables à ceux du scénario de référence quant aux principaux critères d'évaluation fondés sur la réponse EASI-75 à la semaine 16 et sur le score vIGA-AD (exception faite de l'étude Heads Up qui n'a pas mesuré ce score). Même si ces résultats semblent indiquer que l'effet bénéfique de l'upadacitinib est comparable dans la population précédemment traitée et dans la population globale étudiée dans le scénario de référence, cette interprétation appelle à la prudence car l'analyse de ce sous-groupe n'a pas été définie a priori et pourrait ne pas avoir la puissance nécessaire pour tirer des conclusions. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, la réponse à l'upadacitinib serait probablement similaire indépendamment de l'administration antérieure d'un traitement à action générale contre la DA.

Les patients de l'étude Measure Up 1 semblaient être atteints d'une forme de DA légèrement moins grave que ceux des autres études, mais les autres caractéristiques initiales et démographiques étaient dans l'ensemble similaires. Globalement, la population d'adolescents analysée dans ces études (à l'exception de l'étude Heads Up) reflétait la population d'adultes en ce qui a trait aux résultats, mais sa taille était relativement petite dans tous les essais. D'autres données probantes, portant notamment sur les personnes noires, autochtones et asiatiques, seront nécessaires pour analyser cette population sous-représentée. La durée des essais pourrait, par ailleurs, avoir été insuffisante pour évaluer les résultats à long terme (effets néfastes), et comme dans les études Measure Up et AD Up, les patients n'avaient jamais reçu de dupilumab, il faudra obtenir plus de données probantes pour pouvoir évaluer la réponse à l'upadacitinib après traitement par le dupilumab.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

Trois comparaisons de traitements indirectes (CTI), dont deux soumises par le promoteur (CTI 1, CTI 2) et une issue d'une recherche documentaire de l'ACMTS (CTI 3, menée par l'Institute for Clinical and Economic Review), ont été incluses afin d'élargir la portée générale des données probantes en y incluant des comparaisons indirectes entre l'upadacitinib et le dupilumab et d'autres traitements à action générale. Dans toutes les CTI, on a procédé à une analyse de l'upadacitinib et de son efficacité par rapport à d'autres comparateurs courants à l'aide de métaanalyses en réseau (MR) de type bayésien.

La première MR vise à comparer l'upadacitinib à 15 mg ou à 30 mg (en combinaison ou non avec des CST) au dupilumab chez des adultes ou des adolescents atteints de DA modérée ou grave ayant obtenu une réponse inadéquate à la cyclosporine A ou à un autre traitement à action générale (à savoir, la cyclosporine dans le cas de la CTI 1). La deuxième MR, qui analyse l'ensemble des données probantes tirées d'un ECR publié, vise à déterminer l'efficacité comparative de l'upadacitinib à 15 mg et à 30 mg et d'autres immunomodulateurs chez des patients atteints de DA modérée ou grave, en monothérapie et en combinaison avec des CST. La troisième est un rapport de l'Institute for Clinical and Economic Review évaluant des traitements à action générale (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, tralokinumab, dupilumab), en combinaison ou non avec des médicaments topiques, chez des adultes et des enfants (12 ans et plus) atteints de DA modérée ou grave.

### Résultats

Dans l'ensemble, les résultats des trois CTI indiquent que l'upadacitinib à 30 mg et à 15 mg figure parmi les traitements à action générale les plus efficaces pour réduire la gravité et les symptômes de la DA modérée ou grave chez l'adulte et l'adolescent, que ce soit en monothérapie ou en combinaison avec des CST.

Les résultats de la CTI 1 montrent que l'upadacitinib à 30 mg et à 15 mg, en monothérapie, entraîne [REDACTED]. Les résultats de la CTI 2 établissent la supériorité de l'upadacitinib à 30 mg pour l'ensemble des résultats par rapport à tous les comparateurs (abrocitinib à 100 mg, dupilumab à 300 mg, baricitinib à 2 mg et à 4 mg, tralokinumab à 300 mg), sauf l'abrocitinib à 200 mg auquel il semble équivalent quant à la réponse EASI-75 et au score du prurit à l'échelle NRS. L'upadacitinib à 15 mg est supérieur à l'abrocitinib à 100 mg, au dupilumab à 300 mg, au baricitinib à 2 mg et à 4 mg ainsi qu'au tralokinumab à 300 mg, équivalent à l'abrocitinib à 200 mg (aucune différence) et inférieur uniquement à l'upadacitinib à 30 mg en ce qui concerne les scores EASI-75 et vIGA-AD. Les résultats de la CTI 3 portant sur le rapport de l'Institute for Clinical and Economic Review indiquent que l'upadacitinib à 30 mg est supérieur à l'upadacitinib à 15 mg, à l'abrocitinib à 100 mg, au dupilumab à 300 mg, au baricitinib à 1 mg et 2 mg et au tralokinumab à 300 mg, mais n'est pas différent de l'abrocitinib à 200 mg quant aux scores EASI-75 et vIGA-AD. L'upadacitinib à 15 mg est supérieur à l'abrocitinib à 100 mg, au baricitinib à 1 mg et à 2 mg ainsi qu'au tralokinumab à 300 mg, est équivalent à l'abrocitinib 200 mg et au dupilumab à 300 mg, et est inférieur uniquement à l'upadacitinib à 30 mg en ce qui concerne les scores EASI-75 et vIGA-AD.

Lorsque l'upadacitinib est évalué en combinaison avec des CST, les résultats de la CTI 1 montrent que [REDACTED]. Les résultats de la CTI 2 indiquent que [REDACTED].

Selon les résultats de la CTI 3, l'upadacitinib à 30 mg est supérieur à l'upadacitinib à 15 mg, à l'abrocitinib à 200 mg et à 100 mg, au dupilumab à 300 mg, au baricitinib à 2 mg et au tralokinumab à 300 mg quant aux scores EASI-75, vIGA-AD et NRS pour le prurit, mais n'est pas différent de l'abrocitinib à 200 mg si on évalue seulement le score vIGA-AD. L'upadacitinib à 15 mg n'est inférieur qu'à l'upadacitinib à 30 mg, il est supérieur à l'abrocitinib à 100 mg, au baricitinib à 2 mg et au tralokinumab à 300 mg, et se révèle non différent du dupilumab et de l'abrocitinib à 200 mg pour l'ensemble des résultats.

Les valeurs des rapports de cotes associés aux estimations de l'effet sont, en règle générale, plus faibles dans le cadre de la CTI 3 que des CTI 1 et CTI 2, mais les résultats dans leur ensemble étaient similaires entre les trois CTI, faisant état de la supériorité de l'upadacitinib à 30 mg par rapport à l'upadacitinib à 15 mg, au dupilumab et aux autres comparateurs et de l'absence de différence avec l'abrocitinib à 200 mg.

Les données sur les effets néfastes ne sont pas analysées dans les CTI.

### *Évaluation critique*

Les limites des trois CTI découlent de l'incertitude entourant les estimations imprécises de l'effet (largeur et chevauchement des intervalles de crédibilité entre les comparaisons) et de l'hétérogénéité des essais dès le départ. La comparaison entre l'upadacitinib et d'autres comparateurs pertinents dans la population ayant déjà reçu des traitements à action générale (c.-à-d. l'indication approuvée pour l'upadacitinib) est peu informative. Seule la CTI 1 a pris en compte des patients déjà traités par voie générale (cyclosporine), mais uniquement dans le cadre d'une comparaison entre l'upadacitinib et le dupilumab, ce qui limite la possibilité d'extrapoler à d'autres comparateurs. Notons toutefois que le dupilumab représente un comparateur pertinent, car il est couramment prescrit et remboursé dans le cadre du traitement de la DA au Canada. Il n'est pas possible de tirer des conclusions quant à l'efficacité à long terme de l'upadacitinib 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. La robustesse de l'efficacité comparative est également compromise par l'imprécision des résultats des CTI, qui doivent donc être interprétés avec prudence. De plus, aucune information n'a été obtenue concernant l'innocuité comparative entre l'upadacitinib et d'autres comparateurs actifs, et aucune conclusion n'a pu être tirée concernant les résultats liés à la QVLS.

## **Autres données probantes pertinentes**

### **Description des études**

Les études incluses comportaient des phases de prolongation, dont les résultats ont été rapportés dans la demande d'examen. Il s'agit des études Measure Up 1 to 52, Measure Up 2 to 52 et AD Up 52 qui étaient des essais de phase III multicentriques, randomisés, à double insu et comparatifs contre placebo, menés auprès d'adolescents (12 à 17 ans) et d'adultes (18 à 75 ans) atteints de DA modérée ou grave. Les études Measure Up comprenaient une période de sélection de 35 jours, une période à double insu de 16 semaines, une période de prolongation en insu s'étendant jusqu'à la semaine 136 et une période de suivi de 30 jours. L'étude AD Up (dont la date limite de collecte des données

à 52 semaines était le 18 décembre 2020) comprenait une période de sélection de 35 jours, une période à double insu de 16 semaines, une période de prolongation en insu allant jusqu'à la semaine 136 et une période de suivi de 30 jours. À la semaine 16, les patients du groupe placebo ont été à nouveau répartis au hasard selon un rapport de 1:1 dans deux groupes, l'un recevant l'upadacitinib à 30 mg et l'autre, l'upadacitinib à 15 mg, tous les jours par voie orale jusqu'à la semaine 136, au cours de la période de prolongation en insu.

### *Efficacité*

Dans les trois études de prolongation, les patients ont maintenu la réponse obtenue quant aux deux critères principaux d'évaluation. Par exemple, dans l'étude Measure Up 1 to 52, après 52 semaines de traitement quotidien par l'upadacitinib, 59,2 % des patients recevant la dose de 15 mg et 62,5 % de ceux recevant la dose de 30 mg ont maintenu une réponse vIGA-AD de 0 ou 1; ces pourcentages étaient de 82 % avec la dose de 15 mg et de 84,9 % avec la dose de 30 mg en ce qui concerne le maintien de la réponse EASI-75. Dans l'étude Measure Up 2 to 52, après 52 semaines de traitement quotidien par l'upadacitinib, 52,6 % des patients recevant la dose de 15 mg et 65,1 % de ceux recevant la dose de 30 mg ont maintenu une réponse vIGA-AD de 0 ou 1; ces pourcentages étaient de 79,1 % avec la dose de 15 mg et de 84,3 % avec la dose de 30 mg pour ce qui est du maintien de la réponse EASI-75. Dans l'étude AD Up 52, dans laquelle l'upadacitinib a été administré quotidiennement pendant 52 semaines en combinaison avec des CST, 46,3 % des patients recevant la dose de 15 mg et 55,7 % de ceux recevant la dose de 30 mg ont maintenu une réponse vIGA-AD de 0 ou 1; ces pourcentages étaient de 70,8 % avec la dose de 15 mg et de 83,5 % avec la dose de 30 mg en ce qui concerne le maintien de la réponse EASI-75.

### *Innocuité*

Dans l'étude Measure Up 1 to 52, 648 patients au total ont présenté au moins un EI pendant l'étude, le plus souvent lié à l'acné (16,7 %), aux infections des voies respiratoires supérieures (14,4 %) ou à la rhinopharyngite (13 %). Dans l'étude Measure Up 2 to 52, 606 patients au total (75,8 %) ont éprouvé au moins un EI pendant l'étude, le plus commun étant l'acné (16,8 %). Dans l'étude AD Up, 731 patients en tout ont présenté au moins un EI en cours de traitement, en lien le plus souvent avec une rhinopharyngite (20,9 %) ou l'acné (16,1 %). Aucun décès ne s'est produit au cours de l'étude. Les EI ont été liés aux élévations des taux de créatine kinase. Les effets néfastes notables les plus courants ont été les troubles hépatiques (6,1 %), le zona (5,3 %), l'élévation du taux de créatine kinase (8,2 %) et l'infection grave (3,5 %).

## Données probantes économiques

### Cout et rapport cout/efficacité

**Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Méthode hybride combinant arbre de décision et modèle de Markov
Population cible	Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints de DA qui sont admissibles aux traitements classiques à action générale
Traitements	Upadacitinib : 15 mg et 30 mg



Aspect	Description
Prix indiqué	Upadacitinib à 15 mg : 48,68 \$ le comprimé Upadacitinib à 30 mg : 74,00 \$ le comprimé
Cout annuel du traitement	Upadacitinib à 15 mg : 17 768 \$ Upadacitinib à 30 mg : 27 010 \$
Comparateurs	Meilleurs soins de soutien (ce qui comprend une gamme d'émollients, des CST de puissance faible ou moyenne, des traitements de secours). Dupilumab
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	10 ans
Principales sources de données	Des MR portant sur l'emploi de l'upadacitinib en monothérapie (études Measure Up 1 et Measure Up 2) ou en combinaison avec des CST (étude AD Up) ont permis de préciser les effets du traitement sur la réponse clinique à 16 semaines.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le scénario de référence du promoteur ne reflète pas l'utilisation clinique prévue de l'upadacitinib. La posologie initiale recommandée pour l'upadacitinib est de 15 mg par jour, et la dose peut être augmentée à 30 mg en cas de réponse inadéquate. Les patients atteints de DA grave peuvent commencer le traitement à la dose de 30 mg. Le scénario de référence examine le rapport cout/efficacité pour chaque dose séparément et ne tient pas compte du passage d'une dose à l'autre. L'analyse de scénario soumise par le promoteur reflète ce schéma posologique, mais le manque de données cliniques et les limites structurelles du modèle limitent l'interprétation des résultats.</li> <li>Dans le scénario de référence, la population cible (patients admissibles à un traitement à action générale) diffère de la population visée par l'indication (patients ayant fait l'essai d'un traitement à action générale). On s'attend à ce que l'upadacitinib soit utilisé en combinaison avec des CST, et non en monothérapie comme le suppose le promoteur.</li> <li>L'utilisation des données sur l'efficacité clinique, évaluée après 16 semaines de traitement, peut surestimer l'efficacité différentielle de l'upadacitinib par rapport au dupilumab, en raison d'un début d'action plus long du dupilumab; ce qui a une incidence favorable sur le RCED de l'upadacitinib.</li> <li>Le rapport cout/efficacité de l'upadacitinib chez les adolescents est inconnu. Le modèle du promoteur présume que le plus jeune âge dans la cohorte est de 33,9 ans, d'après les données totalisées des études Measure Up et AD Up. Les données de l'étude Measure Up 1 indiquent qu'il pourrait y avoir une différence dans l'effet de l'upadacitinib sur la QVLS entre les adultes et les adolescents, différence qui peut également s'appliquer à l'adhésion thérapeutique. Cependant, le modèle manque de souplesse pour déterminer le rapport cout/efficacité par groupe d'âge.</li> <li>Les comparateurs pertinents pour la population cible, comme les immunosuppresseurs (p. ex. méthotrexate et cyclosporine), les rétinoïdes et la photothérapie, ne sont pas inclus comme tels dans le modèle.</li> <li>L'efficacité à long terme de l'upadacitinib (réponse au traitement après 52 semaines, arrêt du traitement, perte d'efficacité) est très incertaine. Le promoteur présume qu'elle serait équivalente à celle du dupilumab. Cette hypothèse n'est pas justifiée, et on ne dispose pas de données à long terme sur l'upadacitinib.</li> <li>La durée de la réponse au traitement (déclin de la QVLS chez les patients répondant au traitement) a été établie à partir de sources multiples sans tenir compte des différences dans les caractéristiques des patients ou les plans des études.</li> </ul>

Aspect	Description
(suite)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'horizon temporel de l'analyse, établi par le promoteur, est de 10 ans, ce qui est insuffisant pour rendre compte de tous les coûts et effets associés au traitement de la DA.</li> <li>• L'adhésion au traitement par l'upadacitinib a été évaluée à partir des données des essais cliniques, et est probablement surestimée par rapport ce que l'on observe dans la pratique clinique. En outre, ses effets sur les résultats en matière de santé ne sont pas pris en compte.</li> <li>• Les valeurs d'utilité attachées aux états de santé manquent de validité apparente car la valeur de référence est inférieure à celle rapportée dans les analyses précédentes, et les scores EQ-5D-3L ont été inutilement schématisés à partir du questionnaire EQ-5D-5L. Par ailleurs, pour certains états de santé, le promoteur a soumis plusieurs valeurs.</li> <li>• Selon le promoteur, les valeurs d'utilité associées aux états de santé rendent compte de l'incidence des EI, ce qui est peu probable. Le modèle n'inclut pas tous les EI jugés importants par les patients ou par les cliniciens experts consultés dans le cadre du présent examen.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le rapport coût/efficacité du schéma posologique recommandé par Santé Canada n'a pu être estimé à cause du manque de données cliniques et des limites du modèle du promoteur. L'ACMTS a entrepris une réanalyse exploratoire visant à apporter des corrections au modèle en se basant sur les meilleures données probantes disponibles. Malgré cela, la validité des résultats et leur interprétation demeurent limitées. L'ACMTS note que tous les résultats de la réanalyse ne s'appliquent qu'à la population d'adultes.</li> <li>• La réanalyse de l'ACMTS s'est fondée sur les hypothèses selon lesquelles l'upadacitinib est prescrit aux patients qui ont déjà reçu des traitements à action générale, l'upadacitinib et le dupilumab sont utilisés en combinaison avec des CST, l'horizon temporel est celui de la vie entière, les effets du traitement diminuent avec le temps. Elle a également exploré d'autres hypothèses pour ce qui est de la durée de la réponse aux MSS.</li> </ul>
(suite)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier le manque de données cliniques sur les comparateurs pertinents omis ou le manque de données comparatives sur l'efficacité à long terme, ni de déterminer le rapport coût/efficacité de l'upadacitinib chez les adolescents ou en fonction de la gravité de la maladie, ainsi que l'influence des EI sur le RCED.</li> <li>• Dans la réanalyse exploratoire de l'ACMTS, le RCED de l'upadacitinib à 15 mg en combinaison avec des CST s'élève à 48 616 \$ comparativement aux MSS, et celui de l'upadacitinib à 30 mg en combinaison avec des CST, à 372 226 \$ comparativement à l'upadacitinib à 15 mg. L'upadacitinib à 15 mg en combinaison avec des CST domine le dupilumab.</li> <li>• Les résultats de la réanalyse exploratoire de l'ACMTS sont très incertains, car ils pourraient être sensibles à l'influence de plusieurs limites importantes qu'une nouvelle analyse n'a pas permis de résoudre. Parmi ces limites, notons le manque de données cliniques concernant la posologie recommandée, le risque de biais en faveur de l'upadacitinib à 30 mg par rapport au dupilumab dû au moment choisi pour les évaluations dans l'étude Measure Up, les hypothèses relatives à la durée du traitement et celles concernant l'adhésion thérapeutique au-delà de la durée couverte par les données probantes des essais.</li> </ul>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DA = dermatite atopique; EI = effet indésirable; EQ-5D-3L = EQ-5D 3-Level; EQ-5D-5L = EQ-5D 5-Level; QVLS = qualité de vie liée à la santé; MSS = meilleurs soins de soutien; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; CST = corticostéroïdes topiques.

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : l'impact budgétaire estimé ne reflète pas l'utilisation clinique prévue de l'upadacitinib; il existe une grande incertitude quant aux hypothèses sur la distribution des parts de marché de

l'upadacitinib; la proportion de patients qui reçoivent l'upadacitinib à la dose de 30 mg par rapport à celle de 15 mg ne reflète pas l'utilisation en pratique clinique; le nombre de personnes admissibles à la couverture d'un régime public d'assurance médicaments est sous-estimé, au même titre probablement que l'adhésion au traitement par injection sous-cutanée.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a augmenté la proportion de patients recevant l'upadacitinib à 30 mg, a utilisé la proportion de patients admissibles à une couverture pour calculer la taille du marché et a supposé que l'adhésion au traitement par le dupilumab était plus élevée. D'après cette réanalyse, l'impact budgétaire de l'introduction de l'upadacitinib dans la prise en charge thérapeutique de la DA modérée ou grave sur les régimes d'assurance médicaments publics devrait permettre de réaliser des économies de coûts de 12 321 887 \$ la première année; 19 926 427 \$ la deuxième année et 30 000 815 \$ la troisième année, soit des économies totales de 62 249 129 \$ sur 3 ans. L'impact budgétaire estimé varie en fonction de l'adhésion thérapeutique, de la proportion de patients recevant l'upadacitinib à la dose de 15 mg par rapport à celle de 30 mg et de la distribution des parts de marché.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du Comité

Les Drs 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, Mme Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

**Date de la réunion :** Le 24 février 2022

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 26 mai 2022

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.