

Recommandation en vue du remboursement

Dupilumab (Dupixent)

Indication : Dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré ou grave, chez l'adulte, si des traitements topiques d'ordonnance ne sont pas parvenus à maîtriser les symptômes ou si ces traitements sont déconseillés. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

Promoteur : Sanofi-aventis Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Que recommande CDA-AMC concernant le remboursement de Dupixent?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Dupixent dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré ou grave chez l'adulte dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés, sous réserve de certaines conditions.

Qui est admissible?

Dupixent ne doit être remboursé que chez l'adulte présentant un PN modéré ou grave diagnostiqué par un ou une dermatologue, un score de démangeaison de 7 ou plus sur l'échelle d'évaluation numérique de la pire démangeaison (WI-NRS, pour *Worst Itch-Numeric Rating Scale*) et au moins 20 lésions de PN des deux côtés du corps, et n'ayant pas répondu de manière satisfaisante à des traitements topiques d'ordonnance.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Dupixent ne doit être remboursé que si la personne qui reçoit le traitement est suivie par un ou une dermatologue possédant une expertise de la prise en charge du PN, et si son coût est réduit. Dupixent ne doit être remboursé que pendant six mois à la première prescription, et ne doit pas être administré en combinaison avec d'autres traitements à action générale du PN.

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

- Deux essais cliniques auxquels ont participé des personnes atteintes de PN modéré ou grave dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés montrent que Dupixent soulage les démangeaisons, diminue le nombre de lésions de PN et améliore la qualité de vie liée à la santé comparativement au placebo.
- Dupixent comblerait certains besoins importants aux yeux des patients et patientes, dont l'amélioration de la maîtrise des démangeaisons et de la qualité de vie liée à la santé et la possibilité d'une option thérapeutique par voie sous-cutanée pouvant être administrée à domicile.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Dupixent ne représente pas une bonne valeur

Résumé

pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Dupixent devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 187 millions de dollars sur les trois prochaines années.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le prurigo nodulaire?

Le PN est une affection cutanée rare caractérisée par la présence de nodules rouges qui provoquent d'intenses démangeaisons. Le grattage constant entraîne l'encroûtement et le saignement des nodules, ce qui peut aggraver les démangeaisons. Le PN grave peut être débilitant et perturber le sommeil, le travail et les études, et avoir des répercussions négatives sur la santé mentale. Sa prévalence est d'environ 83 personnes sur 100 000.

Besoins non comblés en contexte de prurigo nodulaire

Le PN est incurable, et souvent, les traitements existants ne parviennent pas à maîtriser adéquatement les démangeaisons. Un besoin est à combler en matière de traitements sûrs et efficaces qui s'attaquent aux causes sous-jacentes du PN et sont faciles à administrer.

Combien coûte Dupixent?

On s'attend à ce que le traitement par Dupixent coûte individuellement environ 26 425 \$ la première année et 25 446 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du dupilumab dans le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré ou grave chez l'adulte dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Deux essais de phase III menés à double insu contre placebo (LIBERTY-PN PRIME [PRIME], N = 151 et LIBERTY-PN PRIME2 [PRIME2], N = 160) montrent que le dupilumab procure un bénéfice clinique ajouté chez les adultes atteints de PN dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Les essais PRIME et PRIME2 montrent que, comparativement au placebo, le dupilumab entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la maîtrise du prurit — mesurée par une amélioration d'au moins quatre points sur l'échelle d'évaluation numérique de la pire démangeaison (WI-NRS, pour *Worst Itch-Numeric Rating Scale*) — et une diminution du nombre de lésions de PN — évaluée par un score de 0 ou de 1 sur l'échelle d'évaluation globale utilisée (IGA PN-S, pour *Investigator's Global Assessment PN-Stage*). La différence entre les groupes de traitement pour ce qui est de la proportion de patients et patientes qui obtiennent une amélioration du score WI-NRS du début de l'essai à la 24^e semaine est de 42,7 % (intervalle de confiance [CI] à 95 % de 27,8 à 57,7) pour l'essai PRIME et de 42,6 % (IC à 95 % de 29,1 à 56,1) pour l'essai PRIME2. La différence entre les groupes de traitement pour ce qui est de la proportion de patients et patientes qui obtiennent un score IGA PN-S de 0 ou de 1 à la 24^e semaine est de 28,3 % (IC à 95 % de 13,4 à 43,2) pour l'essai PRIME et de 30,8 % (IC à 95 % de 16,4 à 45,2) pour l'essai PRIME2. Ces résultats sont appuyés par une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) — évaluée par la variation de l'indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI, pour *Dermatology Life Quality Index*) du début de l'essai à la 24^e semaine (différence entre les moyennes des moindres carrés = -6,19 [IC à 95 % de -8,34 à -4,05] pour l'essai PRIME et de -6,39 [IC à 95 % de -8,42 à -4,36] pour l'essai PRIME2).

Aucune donnée probante ne compare le dupilumab aux traitements à action générale employés hors indication offerts actuellement, à la photothérapie ou aux traitements stéroïdiens de puissance forte ou très forte. Par conséquent, on ne connaît pas l'efficacité et l'innocuité comparatives du dupilumab par rapport à ces options thérapeutiques.

Les patients et patientes expriment le besoin de traitements qui procurent un soulagement efficace et durable des démangeaisons, présentent peu d'événements indésirables, améliorent la QVLS (leur permettant de reprendre leurs activités personnelles, professionnelles et sociales) et offrent une voie d'administration pratique. Le CCEM conclut que, comparativement au placebo, le dupilumab comble certains de ces besoins, car il améliore la maîtrise des démangeaisons et la QVLS et offre une option thérapeutique par voie sous-cutanée pouvant être administrée à domicile; toutefois, l'effet du dupilumab par rapport à

d'autres comparateurs reste inconnu. Le profil d'innocuité du dupilumab dans le traitement du PN concorde avec celui observé pour ses autres indications et semble maîtrisable; toutefois, il subsiste une incertitude en raison de l'absence de données sur l'innocuité à long terme.

Si l'on se fie au prix soumis par le promoteur pour le dupilumab et aux prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du dupilumab combiné au traitement symptomatique optimal (TSO) est de 138 915 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au TSO seul. À ce RCED, le dupilumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement du PN modéré ou grave chez l'adulte dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. Une réduction de prix est donc nécessaire pour que le dupilumab soit considéré comme rentable au seuil établi. On ne connaît pas son rapport cout/efficacité par rapport aux traitements à action générale employés hors indication.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. L'adulte (âgé de 18 ans ou plus) reçoit un diagnostic confirmé de PN modéré ou grave en fonction des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1.1. diagnostic de PN établi par un ou une dermatologue; 1.2. score WI-NRS \geq 7 points; 1.3. score IGA PN-S de 3 ou plus (c'est-à-dire au moins 20 lésions de PN des deux côtés du corps); 1.4. antécédents de réponse insuffisante à un traitement topique d'ordonnance. 	Les données probantes issues de deux ECR de phase III (PRIME et PRIME2) montrent que le dupilumab entraîne une amélioration d'importance clinique de la maîtrise du prurit, du nombre de lésions de PN et du score DLQI chez les personnes répondant à ces critères.	Selon les avis experts, un traitement topique d'ordonnance approprié comprend l'application de CST de puissance forte ou très forte pour une durée de 6 à 8 semaines ou, chez les personnes dont les CST sont déconseillés, l'application d'un ICT pour une durée de 6 à 8 semaines. Les essais PRIME et PRIME2 comprennent des patients et patientes pour qui les traitements topiques d'ordonnance contre le PN sont déconseillés sur le plan médical en raison d'une intolérance ou de contraindications à ces traitements.
2. La durée maximale de la première autorisation est de 6 mois.	Les essais PRIME et PRIME2 évaluent la réponse initiale au traitement à la 24 ^e semaine. Selon les avis experts, une évaluation de la réponse au traitement six mois après la première autorisation serait acceptable.	Dans les provinces et territoires où l'accès aux dermatologues est limité, une période de 12 mois pour la première autorisation pourrait être envisagée.
Renouvellement		
3. Le remboursement du traitement par le dupilumab se poursuit après les six premiers mois du traitement si l'on constate l'une des situations suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 3.1. réduction des démangeaisons confirmée par une diminution 	Les essais PRIME et PRIME2 utilisent une diminution d'au moins quatre points du score WI-NRS comme seuil d'amélioration d'importance clinique du prurit, ce qui est appuyé par les cliniciennes et cliniciens experts. Dans les essais PRIME et PRIME2,	Selon les avis experts, chez les personnes ayant montré une bonne réponse après les six premiers mois du traitement, les examens en vue du renouvellement devraient avoir lieu une fois par année. Le dupilumab pourrait être renouvelé

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
d'au moins quatre points du score WI-NRS; 3.2. diminution du nombre total de lésions pour atteindre cinq ou moins, confirmée par un score IGA PN-S de 0 ou de 1.	la réussite thérapeutique selon l'IGA PN-S est définie comme étant l'atteinte d'un score de 0 (aucun nodule) ou de 1 (5 nodules ou moins), que les avis experts jugent comme étant un résultat d'importance clinique.	de la même façon que les autres médicaments biologiques actuellement remboursés dans le traitement du PN selon les critères de remboursement de chaque régime d'assurance médicaments public.
4. Au moment du renouvellement, la ou le médecin traitant s'assure que la réponse initiale constatée après les six premiers mois du traitement par le dupilumab a été maintenue pour au moins l'un des critères suivants : le score WI-NRS ou le score IGA PN-S.	Cette condition vise à assurer le maintien de la réponse au traitement par le dupilumab.	—
Prescription		
5. Le dupilumab est prescrit par un ou une dermatologue ayant une expertise dans la prise en charge du PN.	Cette condition vise à ce que le dupilumab soit prescrit aux personnes chez qui il est approprié et à ce que les effets indésirables soient pris en charge rapidement et de façon optimale.	—
6. Le dupilumab n'est pas administré en combinaison avec des traitements à action générale contre le PN.	Aucune donnée probante soumise au CCEM n'appuie l'utilisation du dupilumab en combinaison avec d'autres traitements à action générale contre le PN.	Le dupilumab est approuvé par Santé Canada comme traitement administré avec ou sans CST. Selon les avis experts, le dupilumab pourrait être utilisé en combinaison avec des CST, des ICT, des injections intralésionnelles de corticostéroïdes et la photothérapie.
Prix		
7. Une réduction de prix est nécessaire.	Le RCED du dupilumab combiné au TSO s'élève à 138 915 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul. Une réduction du prix du dupilumab d'au moins 61 % est nécessaire pour que son RCED passe sous le seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul. En raison de l'incertitude des données probantes cliniques, une réduction de prix plus importante pourrait s'avérer nécessaire.	—
Faisabilité de l'adoption		
8. La faisabilité économique de l'adoption du dupilumab est examinée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire différentiel du dupilumab devrait être supérieur à 40 millions de dollars la deuxième et la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CST = corticostéroïde topique; DLQI = *Dermatology Life Quality Index*; ECR = essai clinique randomisé; ICT = inhibiteur de la calcineurine topique; IGA PN-S = *Investigator's Global Assessment PN-Stage*; PN = prurigo nodulaire; PRIME = LIBERTY-PN PRIME; PRIME2 = LIBERTY-PN PRIME2; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TSO = traitement symptomatique optimal; WI-NRS = Worst Itch Numerical Rating Scale

Points de discussion

- **Important besoin à combler** : Le CCEM délibère sur le dupilumab en tenant compte des critères relatifs à l'important besoin à combler décrits dans les Procédures relatives aux examens en vue du remboursement. Les observations des groupes de défenses des intérêts des patients et patientes et des médecins en pratique clinique soulignent que le PN est une affection cutanée rare, chronique et débilitante caractérisée par des démangeaisons graves et persistantes qui perturbent le bien-être général, les activités quotidiennes et sociales et le sommeil. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement établi pour les personnes atteintes de PN modéré ou grave dont la maladie n'est pas bien maîtrisée par des traitements topiques d'ordonnance ou chez qui ces traitements sont déconseillés. D'après les avis experts, les traitements offerts actuellement sont utilisés hors indication, ont une efficacité limitée, présentent des effets indésirables importants et posent des défis en matière d'accès. Étant donné que les essais PRIME et PRIME2 ne comparent le dupilumab qu'à un placebo, le Comité soupèse l'absence de comparateurs actifs par rapport à l'important besoin à combler chez cette population. L'évaluation des critères d'évaluation de l'efficacité d'importance clinique au moyen de l'approche GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) indique un degré de certitude « élevé » à « modéré » et, étant donné l'absence d'autres traitements établis et efficaces, le Comité conclut que les données probantes disponibles appuient l'utilisation du dupilumab chez la population visée par la demande.
- **Efficacité** : Comparativement au placebo, le dupilumab entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la maîtrise du prurit, du nombre de lésions de PN et de la QVLS; ces données probantes sont associées à un degré de certitude « élevé » à « modéré » d'après l'évaluation selon l'approche GRADE. Les essais PRIME et PRIME2 ne présentent aucune donnée sur l'efficacité à long terme du dupilumab par rapport au placebo, même si le PN est une maladie chronique et qu'il peut s'avérer nécessaire de poursuivre le traitement par le dupilumab pendant toute la vie. En soupesant l'absence de données à long terme par rapport à l'important besoin à combler, le CCEM conclut que les données probantes existantes répondent aux besoins soulevés, car elles montrent une amélioration d'importance clinique des principaux critères d'évaluation de l'efficacité (maîtrise du prurit, nombre de lésions de PN et QVLS) après six mois de traitement par le dupilumab.
- **Événements indésirables (EI)** : Les patients et patientes veulent des traitements présentant peu d'effets indésirables. Bien que les essais PRIME et PRIME2 ne montrent aucune donnée probante comparative directe concernant les effets indésirables du dupilumab par rapport aux traitements à action générale employés hors indication offerts actuellement, la fréquence de l'ensemble des événements indésirables apparus au traitement (EIAT) survenus au cours de ces essais est semblable dans le groupe du dupilumab et celui du placebo. Dans l'ensemble, le CCEM convient que le profil d'innocuité du dupilumab chez les personnes atteintes de PN est cohérent avec celui constaté pour ses autres indications.
- **Comparateurs** : Le CCEM délibère sur l'absence de données probantes comparant le dupilumab à d'autres options thérapeutiques utilisées dans la pratique clinique au Canada. D'après les avis

experts, les traitements à action générale employés hors indication offerts actuellement procurent un soulagement limité, sont associés à des effets indésirables importants et sont appuyés par des données probantes de faible qualité. Ces traitements ne conviennent peut-être pas à certaines personnes qui présentent d'autres affections comorbides. La photothérapie pourrait constituer une autre option thérapeutique. De plus, ce traitement exige plusieurs visites à la clinique par semaine et l'accès demeure limité en raison du manque d'équipement. En outre, ses bénéfices tendent à être de courte durée. Le promoteur a effectué une évaluation de la faisabilité de réaliser des comparaisons de traitement indirectes entre le dupilumab et d'autres traitements utilisés contre le PN. Cette évaluation permet de conclure qu'il est peu probable que la réalisation d'une comparaison de traitements indirecte produise des estimations robustes de l'effet, étant donné les limites soulevées des données probantes relatives aux traitements à action générale employés hors indication et à la photothérapie (petite taille des échantillons, absence de mesures normalisées pour les critères d'évaluation et hétérogénéité des essais). L'efficacité et l'innocuité comparatives du dupilumab par rapport à ces autres traitements demeurent inconnues.

- **Généralisabilité** : Pour faire partie des essais PRIME et PRIME2, les patients et patientes prenant des CST de puissance forte ou très forte doivent passer à des CST de puissance modérée. Bien qu'il soit permis d'avoir recours à des CST de puissance plus forte comme traitement de secours, cette exigence de ces essais peut influencer sur la généralisabilité des résultats aux personnes qui, en situation réelle d'utilisation, continueraient de prendre des CST de puissance forte ou très forte.
- **Données à long terme** : Le promoteur a soumis des études observationnelles rétrospectives à long terme. En raison de l'absence d'un groupe témoin, de la présence d'autres biais associés aux études non randomisées et de la petite taille des échantillons, ces études ne parviennent pas à élucider la question de l'innocuité ou de l'efficacité à long terme du dupilumab chez les personnes atteintes de PN.
- **Rapport cout/efficacité par rapport à certains comparateurs inconnu** : Étant donné que l'on ne connaît pas l'efficacité clinique du dupilumab en combinaison avec le TSO (CST de puissance faible ou modérée et inhibiteurs de la calcineurine topiques) par rapport à celle de la photothérapie, des CST de puissance forte et très forte et des traitements à action générale employés hors indication contre le PN modéré ou grave, le rapport cout/efficacité du dupilumab en combinaison avec le TSO par rapport à ces autres traitements est également inconnu.

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

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

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

Date de la réunion : Le 28 mai 2025

Absences : Trois membres

Conflits d'intérêts : Aucun



Canada's Drug Agency
L'Agence des médicaments du Canada

Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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