

Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement

Dupilumab (Dupixent)

Indication : Comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de corticostéroïdes oraux, chez les patients de 12 ans et plus.

Promoteur : Sanofi Genzyme

Recommandation finale : 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 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 du 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.

Messages clés

- Les données cliniques indiquent que Dupixent devrait être remboursé comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de corticostéroïdes oraux (CSO), chez les patients de 12 ans et plus.
- Selon les données probantes économiques, une réduction de prix de 93 % est nécessaire pour que Dupixent soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport au traitement de référence seul.
- Comparativement aux autres médicaments biologiques, le rapport cout/efficacité de Dupixent demeure inconnu.
- L'ACMTS n'est pas en mesure d'obtenir des estimations de l'impact budgétaire en raison d'une grande incertitude.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Dupixent?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Dupixent (dupilumab) dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO, chez les patients de 12 ans et plus, sous réserve de certaines conditions.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Dupixent ne doit être remboursé que si son cout est réduit.

Quels sont les patients admissibles?

Dupixent ne doit être remboursé que dans le traitement de l'asthme mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation à forte dose et au moins un autre antiasthmatique. Il doit y avoir confirmation d'asthme éosinophilique (type 2), ou d'asthme nécessitant une corticothérapie orale.

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

Les données probantes de trois essais cliniques randomisés (ECR) montrent que Dupixent, en appoint au traitement de référence, réduit la fréquence des exacerbations de l'asthme comparativement au placebo. De plus, dans un ECR portant sur des patients atteints d'asthme nécessitant des CSO, Dupixent entraîne une diminution du recours aux CSO, comparativement au placebo. Selon les prix courants publics, le médicament à l'étude n'est pas considéré comme étant rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ pour la population de patients visée par l'indication, par rapport au traitement de référence seul. Une réduction de prix est donc nécessaire.

Qu'est-ce que l'asthme?

L'asthme est un trouble pulmonaire incurable qui provoque le gonflement et la contraction des voies respiratoires rendant la respiration difficile. Dans l'asthme éosinophilique (type 2), les voies respiratoires des personnes exposées à des allergènes (des facteurs environnementaux comme le pollen, qui entraînent une réaction de l'organisme), faisant de l'exercice ou atteintes d'une infection des voies respiratoires supérieures se gonflent. On croit que les éosinophiles (un type de cellule du système immunitaire) interviennent dans le gonflement des voies respiratoires. Au départ, le traitement de l'asthme consiste en des corticostéroïdes en inhalation. Des traitements d'appoint sont ajoutés si l'asthme n'est toujours pas bien

maitrisé. En cas d'asthme mal maitrisé par les antiasthmatiques classiques, il pourrait être nécessaire de recourir régulièrement aux CSO; ceux-ci sont toutefois associés à d'importants effets secondaires. Les médicaments biologiques (sous forme d'anticorps) sont de nouveaux traitements utilisés en appoint aux antiasthmatiques classiques dans le traitement de l'asthme éosinophilique (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO. On estime que 2,4 millions de Canadiens âgés de 12 ans et plus, soit 12 % des enfants et 8 % des adultes, font de l'asthme.

Qu'est-ce que Dupixent?

Dupixent est approuvé par Santé Canada comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO, chez les patients de 12 ans et plus. Ce médicament biologique inhibe l'activité de la protéine interleukine dans les réactions inflammatoires éosinophiliques et allergiques caractéristiques de l'asthme.

Combien coute-t-il?

On s'attend à ce que le traitement par Dupixent coute annuellement environ 24 949 \$ par patient (première année : 25 909 \$).

Quels sont les autres traitements offerts contre l'asthme?

D'autres traitements de l'asthme sont offerts, notamment les corticostéroïdes, les bronchodilatateurs, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes et les médicaments biologiques.

Besoins non comblés dans le traitement de l'asthme

Même après avoir optimisé les traitements, pharmacologiques ou non, il reste de 5 % à 10 % environ des patients dont l'asthme est mal maitrisé.

Combien coutent les autres traitements?

Les autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme coutent annuellement de 8 196 \$ à 49 682 \$ par patient, selon leur posologie. Des combinaisons de corticostéroïdes en inhalation et de bêtas agonistes à longue durée d'action constituent le principal traitement de référence et leur cout est nettement moins élevé.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du dupilumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant une corticothérapie orale, chez les patients de 12 ans et plus, sous réserve des conditions indiquées dans le tableau 1.

Justification

Trois ECR multinationaux et à double insu, l'essai QUEST (N = 1 902; 52 semaines), l'essai VENTURE (N = 210; 24 semaines) et l'essai DRI2544 (N = 465; 24 semaines), montrent que, comparativement à un placebo, le traitement par le dupilumab en appoint au traitement de référence réduit la fréquence annualisée des exacerbations graves chez les patients atteints d'asthme modéré ou grave. L'essai VENTURE, portant sur des patients atteints d'asthme grave nécessitant l'usage continu (au moins six mois) d'un CSO pour toujours maîtriser la maladie, montre que le traitement par le dupilumab permet de réduire la consommation de CSO de façon plus importante que le placebo. Les patients ont exprimé le souhait d'obtenir des traitements qui réduisent au minimum le recours aux CSO, sont abordables, entraînent peu d'effets indésirables et sont pratiques à utiliser.

Au prix soumis de 960 \$ la seringue préremplie, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) d'un traitement combinant le dupilumab et le traitement de référence est de 721 678 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement de référence seul. À cette valeur de RCED, le dupilumab n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave non maîtrisé. Aucune donnée fiable ne justifie un prix plus élevé pour le dupilumab par rapport aux autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO.

Guide de mise en œuvre

1. L'exacerbation d'importance clinique s'entend de l'aggravation de l'asthme qui nécessite l'administration d'un corticostéroïde à action générale pendant au moins trois jours ou l'hospitalisation.
2. À titre d'exemple de questionnaire validé sur la maîtrise de l'asthme, mentionnons l'Asthma Control Questionnaire (ACQ) ou l'Asthma Control Test (ACT). Le même questionnaire que celui utilisé à l'instauration du traitement est utilisé à chaque évaluation de la maîtrise de l'asthme aux fins de renouvellement du remboursement. Dans l'optique du renouvellement, l'effet bénéfique du traitement correspond à l'un des éléments suivants :
 - une diminution minimale de 0,5 point du score au questionnaire ACQ;
 - une augmentation minimale de 3 points du score au questionnaire ACT.
3. Le CCEM ne peut rien recommander quant à la séquence du dupilumab par rapport aux autres médicaments biologiques, en raison des données probantes limitées sur l'efficacité comparative des divers médicaments biologiques et de l'efficacité de

Tableau 1: Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. L'asthme est mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation à forte dose, c'est-à-dire 500 µg ou plus de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex. BALA).	L'essai VENTURE portait sur des patients recevant des doses élevées de corticostéroïdes en inhalation. Les essais QUEST et DRI12544 ont été menés auprès de patients recevant des doses modérées ou élevées de corticostéroïdes en inhalation; cependant, les lignes directrices cliniques recommandent d'augmenter jusqu'au maximum possible la posologie de corticostéroïdes en inhalation avant de passer au traitement par des médicaments biologiques.
2. Le taux d'éosinophiles dans le sang doit être de 150 cellules/µl ($0,15 \times 10^9/l$) ou plus, ou l'asthme doit nécessiter l'usage de CSO.	En général, on définit l'asthme éosinophilique (type 2) par un taux d'éosinophiles dans le sang ≥ 150 cellules/µl. Les essais QUEST et VENTURE montrent l'efficacité supérieure du dupilumab par rapport au placebo par une réduction de la fréquence annualisée des exacerbations chez le sous-groupe des patients ayant un taux élevé d'éosinophiles dans le sang au début de l'essai. L'essai VENTURE corrobore la réduction de la fréquence annualisée des exacerbations graves d'asthme chez les patients atteints d'asthme nécessitant l'usage de CSO recevant le dupilumab.
3. Avant de commencer le traitement, évaluer la maîtrise des symptômes de l'asthme à l'aide d'un questionnaire validé.	C'est nécessaire pour évaluer objectivement la réponse au traitement (voir les conditions de renouvellement).
Renouvellement	
1. L'effet du traitement est évalué tous les 12 mois pour déterminer s'il y a toujours lieu de le rembourser.	Il s'agit de donner un délai suffisant aux cliniciens pour évaluer la réponse thérapeutique des patients.
2. Le remboursement du traitement fait l'objet d'une évaluation à l'aide du même questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme que celui utilisé au début du traitement et il cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à la valeur initiale; • le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme obtenu au terme des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite; • le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois; • chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la consommation du CSO n'a pas diminué dans les 12 premiers mois de traitement; • chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la diminution de la consommation du CSO observée au cours des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite. 	<p>Selon les patients, parvenir à maîtriser l'asthme de façon durable et réduire la fréquence des exacerbations graves sont des résultats importants; les cliniciens experts jugent que ces résultats sont d'importance clinique et qu'il est possible de les évaluer. Dans trois ECR, le dupilumab a réduit la fréquence annualisée des exacerbations graves d'asthme par rapport au placebo.</p> <p>Pouvoir choisir parmi diverses mesures offre la latitude utile pour évaluer la réponse au traitement.</p> <p>Les patients et les cliniciens ont déterminé que la réduction de l'usage de CSO requis pour maîtriser l'asthme est un résultat d'importance clinique. Dans l'essai VENTURE, l'utilisation du dupilumab a permis de réduire la consommation des CSO de 28 %, ou 7,6 mg par jour, par rapport au début de l'étude chez les patients atteints d'asthme nécessitant l'usage de CSO.</p>

Condition de remboursement	Justification
Prescription	
1. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.	Il faut une formation spécialisée pour prendre en charge l'asthme grave ou réfractaire, choisir les traitements appropriés et effectuer les tests pour évaluer la réponse au traitement.
2. Le dupilumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.	Actuellement, aucune donnée probante n'appuie le recours à plus d'un médicament biologique à la fois pour améliorer les résultats chez les patients atteints d'asthme.
Prix	
Une baisse du prix.	<p>Vu l'absence de données cliniques comparatives directes et les limites de la CTI soumise par le promoteur, il n'est pas possible d'estimer le rapport cout/efficacité du dupilumab par rapport aux autres médicaments biologiques.</p> <p>Selon la nouvelle analyse du scénario de référence du fabricant menée par l'ACMTS pour comparer le dupilumab au traitement de référence seul, une réduction du prix de 93 % est nécessaire pour ramener le RCED sous le seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.</p>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; BALA = bêta-agoniste à longue durée d'action; CSO = corticostéroïde oral; CTI = comparaison de traitements indirecte; ECR = essai clinique randomisé RCED = rapport cout/efficacité différentiel.

différentes séquences de traitement. De même, il ne peut recommander l'emploi d'un autre médicament biologique en cas d'échec du dupilumab en raison de l'absence de données probantes sur l'efficacité dans cette population.

Points de discussion

- Aucun ECR menant une comparaison directe entre le dupilumab et d'autres médicaments biologiques n'a été mené chez des patients atteints d'asthme éosinophilique de type 2. Le promoteur a soumis deux comparaisons de traitements indirectes (CTI), l'une pour les patients atteints d'asthme éosinophilique grave (type 2) et l'autre pour les patients atteints d'asthme nécessitant l'usage de CSO. En raison des limites des analyses, notamment le corpus de données probantes restreint et l'hétérogénéité entre les études retenues, il est impossible de tirer des conclusions fermes au sujet de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du dupilumab par rapport à d'autres médicaments biologiques.
- Le dupilumab est aussi indiqué dans le traitement de la dermatite atopique et de la rhinosinusite chronique accompagnée de polypes nasaux, des affections comorbides couramment associées à l'asthme. Le CCEM remarque qu'actuellement, le dupilumab est le seul médicament biologique offert dans le traitement de l'asthme grave à comporter aussi ces autres indications, ce qui pourrait être un facteur dans les préférences des patients et la commodité du traitement.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du dupilumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave (type 2) ou de l'asthme nécessitant l'usage de CSO, chez les patients de 12 ans et plus. Le dupilumab est un inhibiteur des interleukines 4 et 13, administré par injection sous-cutanée. La posologie d'entretien recommandée par Santé Canada est de 200 mg toutes les deux semaines dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave (type 2), ou de 300 mg toutes les deux semaines dans le traitement de l'asthme nécessitant l'usage de CSO ou accompagné de dermatite atopique modérée ou grave ou encore de rhinosinusite chronique grave avec polypes nasaux.

Résumé des preuves

Pour formuler sa recommandation, le CCEM a examiné les renseignements suivants :

- une revue systématique de trois ECR à double insu menés chez des patients atteints d'asthme modéré ou grave, notamment d'asthme éosinophilique grave (type 2) ou d'asthme nécessitant l'usage de CSO;
- les observations de patients transmises par des groupes de défense des intérêts des patients suivants : la British Columbia Lung Association and Lung Groups et la Fondation santé pulmonaire;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme;
- les observations d'un groupe de cliniciens, le Family Physician Airways Group of Canada;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients (la British Columbia Lung Association and Lung Groups et la Fondation santé pulmonaire) ont fourni des observations dans le cadre de cet examen. Les points de vue des patients ont été recueillis par sondage et par des communications avec le personnel travaillant régulièrement auprès de patients. Voici le résumé des principales observations recueillies :

- Les répondants rapportent comme principaux symptômes l'essoufflement, ainsi que la fatigue, le serrement de poitrine, la respiration sifflante et la toux. L'asthme a une incidence sur leur capacité à faire du sport et de l'exercice, à travailler, à voyager, à participer à des activités de loisir ou à se consacrer à des passe-temps. Les patients atteints d'asthme grave et leurs aidants vivent de l'anxiété et de la dépression.
- Les patients attendent d'un nouveau traitement qu'il soulage leurs symptômes, prolonge leur vie, réduise leurs incapacités, stabilise la fonction respiratoire du poumon et freine l'évolution de la maladie. Ils espèrent en particulier que le traitement réduise les exacerbations et prévienne l'évolution de la maladie.
- Les patients signalent que les effets indésirables associés à l'usage continu de CSO posent problème, et que même l'usage pendant de courtes durées peut entraîner des problèmes comme des troubles du sommeil, un risque élevé d'infection et la thromboembolie. Par

conséquent, toute stratégie contribuant à réduire le recours aux CSO est importante aux yeux des patients.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur trois ECR multinationaux à double insu, comparatifs contre placebo, financés par le promoteur, menés chez des patients atteints d'asthme modéré ou grave, les essais QUEST, VENTURE et DRI12544. Ces ECR comparent le dupilumab au placebo chez des patients atteints d'asthme recevant déjà un traitement de référence. Dans l'essai QUEST, un ECR de phase III d'une durée de 52 semaines, 1 902 adultes et adolescents atteints d'asthme modéré ou grave sont répartis aléatoirement selon un rapport de 2:2:1:1 dans quatre groupes, deux recevant le dupilumab (200 mg ou 300 mg) et deux groupes correspondants recevant un placebo, tous étant traités toutes les deux semaines. Dans l'essai VENTURE, 210 adultes et adolescents atteints d'asthme grave et ayant utilisé régulièrement une corticothérapie générale au cours des six mois précédant la sélection sont répartis aléatoirement dans des groupes recevant 300 mg de dupilumab ou un placebo toutes les deux semaines. L'essai DRI12544 est une étude de détermination posologique d'une durée de 24 semaines où des adultes atteints d'asthme non maîtrisé modéré ou grave sont répartis aléatoirement dans quatre groupes recevant le dupilumab (200 mg ou 300 mg, toutes les deux ou quatre semaines) et un groupe recevant un placebo. La revue systématique, en ce qui concerne l'essai DRI12544, porte uniquement sur les deux schémas posologiques approuvés au Canada, soit les schémas d'administration toutes les deux semaines.

Les problèmes de validité interne sont notamment la défaillance précoce de la hiérarchie statistique de l'analyse (essai QUEST), laquelle se traduit par l'impossibilité de tester en bonne et due forme plusieurs critères d'évaluation importants comme le score au questionnaire AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) et au questionnaire ACQ (Asthma Control Questionnaire). Dans l'essai DRI12544, la hiérarchie d'analyse a été mise au point de manière rétrospective, après que l'essai est devenu un essai pivot, à la demande des organismes de réglementation. C'est pourquoi, Santé Canada a décidé que la présentation des statistiques portant sur d'autres critères que le critère d'évaluation principal n'était pas autorisée. Aucune des études incluses ne comporte de comparateur actif. Une seule d'entre elles est d'une durée de 52 semaines et, en général, il était peu probable que la durée des essais soit suffisante pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité à long terme du dupilumab. Dans l'ensemble des essais, la réponse au traitement sous placebo était assez bonne selon plusieurs résultats, ce qui donne à penser que les patients pourraient avoir bénéficié de la formation et des soins supplémentaires reçus au cours de l'ECR. Le taux d'abandon est faible pour l'ensemble des essais; il n'y a pas de différence nette entre les patients des groupes du dupilumab et du placebo, les taux allant de 4,4 % à 6,5 % dans l'essai QUEST, de 0 % à 1,0 % dans l'essai VENTURE, et de 4,7 % à 7,0 % dans l'essai DRI12544.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM examine ceux qui suivent : la fréquence annualisée des exacerbations graves, la réduction de la consommation de CSO, la qualité de vie liée à la santé, la maîtrise de l'asthme et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).

L'un des critères d'évaluation principaux de l'essai QUEST est la fréquence annualisée des exacerbations graves d'asthme et la variation du VEMS entre le début de l'essai et la 12^e semaine. Dans l'essai VENTURE le critère d'évaluation principal est la réduction de la

consommation de CSO. Dans l'essai DRI12544, c'est la variation du VEMS entre le début de l'essai et la 12^e semaine.

Efficacité

Dans les essais retenus, il y a des réductions statistiquement significatives de la fréquence annualisée des exacerbations graves pour chaque posologie de dupilumab, à 200 mg et à 300 mg, par rapport au placebo. Dans l'essai QUEST, chez les patients recevant 200 mg de dupilumab ou le placebo, la fréquence annualisée des exacerbations graves est de 0,456 chez les patients recevant 200 mg de dupilumab et de 0,871 chez ceux recevant le placebo, pour un risque relatif de 0,523 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,413 à 0,662; $P < 0,0001$); pour le dupilumab à 300 mg, la fréquence est de 0,524 par rapport à 0,970 pour le placebo, pour un risque relatif de 0,540 (IC à 95 % de 0,430 à 0,680; $P < 0,0001$). Des résultats semblables ressortent de l'essai VENTURE : la fréquence annualisée des exacerbations graves est de 0,649 (IC à 95 % de 0,442 à 0,955) dans le groupe recevant le dupilumab à 300 mg et de 1,597 (IC à 95 % de 1,248 à 2,043) dans le groupe placebo, pour un risque relatif de 0,407 (IC à 95 % de 0,263 à 0,630; $P < 0,0001$). L'essai DRI12544, où les exacerbations graves sont un critère d'évaluation secondaire, affiche aussi des résultats semblables. Le risque relatif par rapport au placebo est de 0,300 (IC à 95 % de 0,159 à 0,565; $P = 0,0002$) dans le groupe du dupilumab à 200 mg et il est de 0,295 (IC à 95 % de 0,159 à 0,546; $P = 0,0001$) dans le groupe posologique du dupilumab à 300 mg.

Dans l'essai VENTURE, la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) sur le plan de la réduction en pourcentage de la consommation de CSO, entre les groupes, est de 28,24 % (IC à 95 % de 15,81 % à 40,67 %; $P < 0,0001$). La réduction absolue de la consommation de CSO a une moyenne des moindres carrés de 7,58 (erreur type [ET] = 0,58) mg/jour pour le dupilumab à 300 mg et de 4,77 (ET = 0,54) mg/jour pour le placebo, pour une DMMC entre les groupes de 2,81 mg/jour (IC à 95 % de 1,33 à 4,29 mg/jour; $P = 0,0002$). Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cette revue est d'avis qu'il s'agit là d'une réduction d'importance clinique de la consommation de CSO. Un critère d'évaluation secondaire de l'essai VENTURE est le pourcentage de patients présentant une réduction de la consommation de CSO de 50 % ou plus par rapport au début de l'essai; à la 24^e semaine, 81,0 % des patients recevant le dupilumab à 300 mg et 53,3 % des patients recevant le placebo atteignent ce seuil, pour un rapport de cotes de 3,98 (IC à 95 % de 2,06 à 7,67; $P < 0,0001$). Un autre critère d'évaluation secondaire est la proportion des patients ayant diminué leur consommation de CSO à moins de 5 mg/jour à la 24^e semaine; cette proportion est de 72,9 % pour le dupilumab à 300 mg et de 37,4 % pour le placebo, pour un rapport de cotes de 4,48 (IC à 95 % de 2,39 à 8,39; $P < 0,0001$). Enfin, un autre critère d'évaluation secondaire est la proportion des patients n'ayant plus besoin de CSO à la 24^e semaine; cette proportion est de 48 % pour le dupilumab à 300 mg et de 25 % pour le placebo, pour un rapport de cotes de 2,74 (IC à 95 % de 1,47 à 5,10).

Le score global à l'AQLQ a augmenté (soit une amélioration) dans tous les essais. Dans les essais QUEST et DRI12544, les DMMC des groupes du dupilumab à 200 mg et des groupes placebos après 24 semaines sont de 0,20 et de 0,31; les DMMC des groupes du dupilumab à 300 mg et des groupes placebos sont de 0,15 et de 0,36. Dans l'essai VENTURE, après 24 semaines, la DMMC du groupe du dupilumab à 300 mg et du groupe placebo est de 0,35. Les résultats portant sur ce critère d'évaluation ont été analysés hors de la hiérarchie statistique, et aucune des différences entre le dupilumab et le placebo n'atteint la différence minimale importante (DMI) de 0,5 pour ce questionnaire.

Dans tous les essais, le score à l'ACQ-5 (les cinq questions de l'ACQ) a diminué (soit une amélioration) entre le début de l'essai et la 24^e semaine, dans les groupes de patients recevant le dupilumab et dans les groupes placébos. Dans les essais QUEST et DRI12544, la DMMC des groupes du dupilumab à 200 mg et des groupes placébos est chaque fois de $-0,35$; la DMMC des groupes du dupilumab à 300 mg et des groupes placébos est de $-0,19$ et de $-0,31$, respectivement. Dans l'essai VENTURE, la DMMC du groupe du dupilumab à 300 mg et du groupe placebo après 24 semaines est de $-0,47$. Les résultats portant sur ce critère d'évaluation ont été analysés hors de la hiérarchie statistique, et aucune des différences entre le dupilumab et le placebo n'atteint la DMI de 0,5 pour ce questionnaire.

Dans l'ensemble des essais, la différence de VEMS, avant l'utilisation de bronchodilatateur, entre les groupes du dupilumab et les groupes placébos à la 12^e semaine va de 0,13 l à 0,22 l, et l'on note des améliorations statistiquement significatives pour le dupilumab à 200 mg et à 300 mg par rapport au placebo. Les résultats portant sur ce critère d'évaluation ont été analysés hors de la hiérarchie statistique de l'essai VENTURE. L'amélioration minimale du VEMS perceptible par le patient est de 0,23 l; cette valeur est moins élevée chez les patients âgés (0,17 l) que chez les patients jeunes (0,28 l).

Effets néfastes (innocuité)

Dans l'ensemble, les effets indésirables (EI) et les effets indésirables graves (EIG) sont semblables pour le dupilumab et pour le placebo, d'un essai à l'autre.

Les effets néfastes notables sont les réactions anaphylactiques, rares (chez moins de 1 % des patients traités par le dupilumab), et les infections graves ou sérieuses, plus fréquentes dans les groupes du dupilumab que les groupes placébos dans certains essais, mais pas tous. Les infections opportunistes sont elles aussi peu fréquentes; elles se produisent chez moins de 1 % des patients, et rien n'indique que le traitement par le dupilumab entraîne un risque plus élevé.

Données probantes indirectes

Des données probantes indirectes comparant l'efficacité du dupilumab et d'autres anticorps monoclonaux dans le traitement de l'asthme figurent dans deux CTI présentées par le promoteur et cinq CTI publiées. Cependant, en raison de divers problèmes de méthodologie, notamment le corpus de données probantes restreint et l'hétérogénéité entre les études retenues, il est impossible de tirer des conclusions fermes de ces données.

Coût et rapport coût/efficacité

Le coût d'acquisition annuel du dupilumab (les deux doses) est de 24 949 \$ par patient (première année : 25 909 \$) d'après un coût de 959,60 \$ la seringue.

Le promoteur a fourni une analyse coût-utilité comparant le dupilumab combiné à un traitement de fond et le traitement de fond seul chez des patients atteints d'asthme éosinophilique grave (type 2) ou d'asthme nécessitant l'usage de CSO. L'analyse du promoteur adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel couvrant la vie entière. Le promoteur a soumis deux modèles de Markov (l'un comprenant cinq sous-états et l'autre, quatre), utilisés dans les analyses portant sur l'asthme éosinophilique (type 2) et l'asthme nécessitant l'usage de CSO. Le modèle à cinq sous-états comporte des états de santé indiquant la maîtrise de l'asthme (maîtrisé ou non;

en fonction du score de l'ACQ-5), et des états liés aux exacerbations d'asthme (modérées ou graves). Le modèle à quatre sous-états comporte des états de santé liés aux exacerbations d'asthme (aucune, modérée, grave) mais sans tenir compte de la maîtrise de l'asthme. Le passage entre les états est tiré de l'essai QUEST chez les patients atteints d'asthme éosinophilique (type 2) et de l'essai VENTURE chez les patients atteints d'asthme nécessitant l'usage de CSO. Les analyses de scénario comparent le dupilumab à d'autres médicaments biologiques remboursés dans le traitement de l'asthme au moyen d'une métaanalyse en réseau. L'horizon temporel dans le scénario de référence est de 52 ans pour tenir compte de la durée de vie maximale d'un patient dont l'âge au début de l'essai est de 48 ans selon la modélisation; le taux d'actualisation annuel des coûts et des effets est de 1,5 %, et le modèle repose sur des cycles de quatre semaines.

L'ACMTS a relevé d'importantes limites dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur :

- Le modèle à cinq sous-états manque de validité apparente en raison de la séparation de la maîtrise de l'asthme en deux seuls états, maîtrisé ou non, et de son seuil de 1,5 point. Ainsi, chez un patient connaissant une légère amélioration du score à l'ACQ (soit de 1,49 à 1,50), on juge que son asthme est maîtrisé et on lui assigne un avantage sur le plan de l'utilité de l'état de santé « asthme maîtrisé » plutôt que « non maîtrisé ».
- Le nombre d'exacerbations estimé dans le modèle du promoteur ne concorde pas avec les données probantes d'essais cliniques (manque de validité apparente).
- L'efficacité clinique comparative du dupilumab par rapport à d'autres médicaments biologiques dans le traitement de l'asthme grave est hautement incertaine en raison de l'absence de données comparatives directes et des limites de la métaanalyse en réseau soumise.
- L'asthme est une affection devant être maîtrisée au cours de la durée de vie des patients; pourtant, il existe peu de données probantes sur la durée de l'effet du traitement au-delà de la durée des essais, soit un an.
- L'hypothèse du promoteur selon laquelle la mortalité accrue associée à une exacerbation grave d'asthme sous-entend un bénéfice significatif sur le plan de la survie du traitement par le dupilumab n'a pas été démontrée par des essais cliniques.
- La structure du modèle ne reflète pas adéquatement le traitement de l'asthme en pratique clinique quant à la durée et à la définition de la réponse au traitement.
- Le modèle du promoteur repose sur de mauvaises pratiques de modélisation, est inutilement complexe et manque de transparence.
- Le rapport coût/efficacité du dupilumab chez les adolescents est incertain puisque les analyses du promoteur portent sur des adultes, et les ECR sur lesquels reposent l'efficacité clinique et les coefficients d'utilité portent principalement sur des adultes.
- Le rapport coût/efficacité du dupilumab à 300 mg est incertain, car l'analyse soumise par le promoteur comporte des données de l'essai QUEST portant uniquement sur le groupe recevant 200 mg du médicament.

L'ACMTS a réalisé de nouvelles analyses pour la population de patients atteints d'asthme éosinophilique (type 2) afin de pallier les limites recensées (utiliser le risque relatif d'exacerbations graves d'asthme de l'essai QUEST, supposer qu'il n'y a pas de bénéfice quant à la mortalité associé au traitement par le dupilumab, et retirer l'évaluation de la réponse à la 52^e semaine). Il a été impossible pour l'ACMTS de pallier plusieurs limites importantes du modèle présenté, notamment le manque de données cliniques comparatives directes, l'incertitude quant à l'efficacité clinique à long terme, le manque de données sur le dupilumab

à 300 mg, et le manque de données chez les adolescents. Étant donné le manque de transparence et les mauvaises pratiques de modélisation, l'ACMTS n'a pas pu complètement valider le modèle du promoteur. D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, le dupilumab n'est pas rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$, son RCED étant de 721 678 \$ l'AVAQ gagnée, par rapport au traitement de fond. Une réduction du prix de 93 % est nécessaire pour que le dupilumab soit considéré comme optimal à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. De plus, l'ACMTS n'est pas en mesure de déterminer le rapport cout/efficacité du dupilumab par rapport aux autres médicaments biologiques offerts. Enfin, le RCED chez les patients atteints d'asthme nécessitant l'usage de CSO, évalué à 425 333 \$ l'AVAQ gagnée, est hautement incertain.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 21 avril 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.