



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS RECOMMANDATION FINALE

### MÉPOLIZUMAB

(Nucala — GlaxoSmithKline inc.)

Indication : asthme éosinophile sévère

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande que le mépolizumab soit remboursé à titre de médicament d'appoint pour le traitement d'entretien de l'asthme éosinophile sévère chez les patients adultes non maîtrisés par de fortes doses de corticostéroïdes inhalés (CSI) et un ou plusieurs autres médicaments de contrôle de l'asthme (comme un bêta agoniste à action prolongée [BAAP]), et qui présentent un taux d'éosinophiles dans le sang de  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$  au début du traitement au mépolizumab ou qui ont présenté  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{l}$  au cours des 12 mois précédents, si l'un des critères cliniques suivants et les deux conditions sont réunies :

#### Critères cliniques :

1. Les patients ayant vécu deux épisodes d'exacerbation de l'asthme ou plus cliniquement significatifs au cours des 12 derniers mois et chez qui se manifeste une réversibilité (d'au moins 12 % et 200 mL) aux tests sur les fonctions pulmonaires (spirométrie).
2. Les patients sont traités quotidiennement avec des corticostéroïdes oraux (CO).

#### Conditions :

1. Les patients devraient être suivis par un médecin qui possède une expertise dans le traitement de l'asthme.
2. Le prix doit être substantiellement réduit.

#### Motifs de la recommandation :

1. Les preuves provenant de deux essais de phase III, de type randomisé, à double insu et contrôlé avec placebo soutiennent l'innocuité et l'efficacité du mépolizumab. Dans le cadre de l'étude MENSA (N = 576), le mépolizumab était associé à une réduction cliniquement significative du taux d'exacerbations d'asthme comparativement au placebo à la 32<sup>e</sup> semaine chez les patients recevant une forte dose de CSI et un ou plusieurs médicaments de contrôle de l'asthme. Dans l'étude SIRIUS, (N = 135) le mépolizumab était associé à une probabilité plus élevée de réduction des doses de CO à la 24<sup>e</sup> semaine comparativement au placebo chez les patients recevant de fortes doses de CSI et un ou plusieurs médicaments supplémentaires pour maîtriser l'asthme, et qui prenaient une dose variant entre 5mg/jour et 35mg/jour de CO.

2. Au prix proposé de ██████ \$ par flacon, le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS (PCEM) a estimé que le mépolizumab associé aux normes de soins (NDS) est associé à un rapport cout-efficacité différentiel (RCED) de 521 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité (AVAQ) comparativement aux NDS seules dans le traitement des adultes souffrant d'asthme éosinophile sévère. C'est pourquoi l'on considère que le mépolizumab n'offre pas un bon rapport cout-efficacité au prix proposé.

### Note :

1. Aux fins de comparaison du mépolizumab associé aux NDS et des NDS seules, le CCEM a noté qu'une réduction du prix du mépolizumab de 89 % est requise afin d'atteindre un RCED de 50 000 \$ par AVAQ, ou de 80 %, pour atteindre un RCED de 100 000 \$ par AVAQ.
2. Le fabricant a déposé une comparaison indirecte de traitement (CIT) afin d'évaluer l'efficacité relative du mépolizumab et de l'omalizumab chez les patients souffrant d'asthme éosinophile sévère qui seraient admissibles à chacun des traitements. Le CCEM de l'ACMTS a relevé de sérieuses insuffisances dans cette CIT ainsi qu'un degré élevé d'incertitude relativement aux résultats présentés. Par conséquent, aucune conclusion ferme n'a pu être tirée relativement à l'efficacité, l'innocuité et le rapport cout-efficacité du mépolizumab comparativement à l'omalizumab dans le traitement de l'asthme éosinophile sévère.

### Contexte :

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible l'interleukine-5 (IL-5), une cytokine responsable de la régulation du développement des éosinophiles. Les éosinophiles participent à la pathogenèse de l'asthme par leur capacité à relâcher des médiateurs inflammatoires dans les voies respiratoires, ce qui contribue à la détérioration des cellules épithéliales, à l'hyperréactivité des voies respiratoires, à l'hypersécrétion de mucus et au remodelage des voies respiratoires. Le mépolizumab est indiqué comme traitement d'appoint des patients adultes souffrant d'asthme éosinophile sévère dont l'asthme n'est pas contrôlé par de fortes doses de corticostéroïdes inhalés (CSI) et un ou plusieurs autres médicaments de contrôle de l'asthme, et qui présentent un taux d'éosinophiles dans le sang de  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$  au début du traitement ou de  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{l}$  au cours des 12 derniers mois. Le mépolizumab est disponible sous forme de poudre lyophilisée pour injection sous-cutanée dans des flacons à usage unique de 100 mg/mL après reconstitution. La dose recommandée par Santé Canada est de 100 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les quatre semaines.

### Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'essais randomisés contrôlés (ECR) portant sur le mépolizumab, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des informations fournies par un groupe de patients relatifs aux résultats et enjeux importants pour ces derniers.

### Données recueillies des patients

Deux groupes de patients, l'Association pulmonaire de l'Ontario (APO) et la Société canadienne de l'asthme (SCA)/Alliance nationale des patients asthmatiques (ANPA), ont répondu à la demande de rétroaction des patients du PCEM. L'APO a obtenu des informations d'un petit nombre de sondages en ligne alors que SCA/ANPA a obtenu des informations par l'entremise

d'entrevues individuelles et par un sondage qualitatif en ligne. Ce qui suit est un résumé des informations fournies par les patients :

- Les symptômes de l'asthme, dont le souffle court, la toux, le sifflement, la difficulté de combattre les infections et la fatigue ont un effet négatif sur les activités quotidiennes des patients. Plus spécifiquement, les patients ont signalé une baisse de l'activité physique, une réduction du rendement au travail ou à l'école et un isolement social à cause de la stigmatisation associée à la maladie. Les patients ont aussi signalé des visites fréquentes aux urgences au cours des 12 derniers mois.
- Les patients ont affirmé que les traitements courants procurent un certain soulagement des symptômes chez quelques patients, et que les effets secondaires ainsi que la surestimation de la mesure dans laquelle leur asthme est maîtrisé pouvaient conduire à une adhésion sous-optimale des traitements courants. L'utilisation de corticostéroïdes à action générale est associée à des effets négatifs à court terme et à long terme. Les patients ont aussi signalé une diminution de rendement due à la maladie, aux rendez-vous médicaux et au temps de déplacement associé.
- Les patients recherchent des médicaments qui peuvent réduire les symptômes de l'asthme et la fréquence des visites à l'urgence et des hospitalisations, améliorer la capacité à combattre les infections et permettre de retrouver un niveau d'énergie plus élevé.
- Les patients ont exprimé leur frustration due au fait que les traitements (comme celui à l'omalizumab) utilisés pour traiter les autres formes d'asthme sévère sont inefficaces pour la plupart des patients souffrant d'asthme éosinophile sévère. De surcroît, il n'existe aucun autre traitement alternatif comparable à ce dernier.

### **Essais cliniques**

L'examen systématique du PCEM inclut deux essais randomisés de phase III, multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo. MENSEA (N = 576) était une étude de 32 semaines qui évaluait l'efficacité et l'innocuité de l'administration de doses de 100 mg de mépolizumab par voie sous-cutanée (SC) et de doses de 75 mg de mépolizumab par voie intraveineuse (i.v.) une fois toutes les 4 semaines comme traitement d'appoint chez les patients souffrant d'asthme éosinophile sévère. SIRIUS (N = 135) était une étude de 24 semaines avec prescription de corticostéroïdes qui évaluait l'effet du mépolizumab par SC à 100 mg administrés toutes les 4 semaines dans la réduction de l'utilisation des CO chez les patients souffrant d'asthme éosinophile sévère. Chacune des études a recruté des patients âgés d'au moins 12 ans présentant un asthme documenté et qui présentaient un taux déterminé d'éosinophiles dans le sang périphérique ( $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l lors de la première visite ou de  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l au cours des 12 derniers mois) et qui étaient traités avec de fortes doses de CSI et un médicament de contrôle supplémentaire. Dans l'étude SIRIUS, les patients admissibles devaient utiliser une dose de CO se situant entre 5 mg/jour et 35 mg/jour.

### **Résultats**

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement débattu de ce qui suit :

- Exacerbations de l'asthme — définies comme une aggravation des symptômes de l'asthme qui nécessite soit un traitement avec des corticostéroïdes à action générale pendant  $\geq 3$  jours, une hospitalisation ou une visite aux urgences.
- L'utilisation de CO.

- Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS<sub>1</sub>) — chez les patients adultes atteints d'asthme, une amélioration minimale perçue par le patient au VEMS<sub>1</sub> de 230 mL a été signalée.
- Questionnaire respiratoire St-Georges (QRSG) — un outil d'évaluation autoadministré comportant 50 éléments qui évalue l'atteinte à la santé et le bien-être perçu lors de maladie respiratoire. La différence minimale cliniquement importante (DMCI) a été signalée comme étant une amélioration d'au moins 4 unités sur un score total au QRSG.
- Questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (QMA)— un outil d'autoévaluation qui rend compte de la façon dont l'asthme a été maîtrisé au cours des dernières semaines; il comporte sept éléments, dont cinq portent sur les symptômes, l'un porte sur l'utilisation du bronchodilatateur de secours et un autre porte sur le VEMS<sub>1</sub> en pourcentage des prédictions normales. La DMCI estimée pour toutes les versions du QMA a été signalée comme étant de 0,5 points.
- Évènements indésirables graves, ensemble des évènements indésirables et taux d'abandons pour cause d'effets indésirables.

Le principal paramètre de l'étude MENSA était le taux d'exacerbations cliniquement significatives à la 32<sup>e</sup> semaine. Les paramètres secondaires dans MENSA étaient la variation par rapport à la valeur initiale pré-bronchodilatateur VEMS<sub>1</sub> et la variation par rapport à la valeur initiale au QRSG à la 32<sup>e</sup> semaine. Le principal paramètre de l'étude SIRIUS était le pourcentage de réduction de la dose de CO entre la 20<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine comparativement à la dose initiale, tout en conservant la maîtrise de l'asthme. Dans SIRIUS, les paramètres secondaires étaient la proportion de patients atteignant un taux précis de réduction des doses de CO (réduction  $\geq 50$  %; réduction à  $\leq 5$  mg/jour; réduction totale) et le pourcentage médian de la réduction des doses de CO par rapport à la valeur initiale.

### **Efficacité**

- Dans l'étude MENSA, le taux d'exacerbations cliniquement significatives était significativement plus faible dans le groupe traité au mépolizumab que dans le groupe au placebo (ratio du taux 0,47; 95 % IC, 0,35 à 0,64,  $P < 0,001$ ). Le taux d'exacerbation nécessitant une hospitalisation ou une visite aux urgences présentait des statistiques significativement plus faibles dans le groupe traité au mépolizumab comparativement au groupe traité au placebo (ratio du taux 0,39; 95 % IC, 0,18 à 0,83,  $P = 0,015$ ). Le taux d'exacerbations nécessitant une hospitalisation était plus faible dans le groupe traité au mépolizumab comparativement au groupe au placebo (ratio du taux 0,31; 95 % IC, 0,11 à 0,91,  $P = 0,034$ ); cependant ce résultat a été analysé de façon exploratoire selon une analyse de la hiérarchie pour le contrôle de la multiplicité.
- Dans l'étude SIRIUS, le rapport de cotes (RC) du mépolizumab comparativement au placebo dans l'atteinte d'un pourcentage de réduction de la valeur initiale dans les doses de CO était statistiquement significatif (RC 2,39; 95 % IC, 1,25 à 4,56,  $P = 0,008$ ). Une proportion significative statistiquement plus élevée de patients ont atteint une réduction de  $\geq 50$  % des doses quotidiennes de CO dans le groupe au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (RC 2,26, 95 % IC, 1,10 à 4,65,  $P = 0,027$ ). Une proportion significative statistiquement plus élevée de patients ont atteint une réduction des doses quotidiennes de CO de  $\leq 5$  mg dans le groupe traité au mépolizumab comparativement au groupe traité au placebo (RC 2,45; 95 % IC, 1,12 à 5,37,  $P = 0,025$ ). Plus de patients du groupe au mépolizumab ont atteint une réduction totale des doses de CO comparativement

au groupe placebo, mais cette différence n'était pas significative statistiquement (RC 1,67; 95 % IC, 0,49 à 5,75,  $P = 0,414$ ). Il y a un pourcentage médian de réduction des doses quotidiennes de CO statistiquement significatif par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (différence médiane de  $-30,0$ ; 95 % IC,  $-66,7$  à  $0,0$ ,  $P = 0,007$ ).

- Dans l'étude MENSA, la moyenne de changement de la valeur initiale prébronchodilatateur VEMS<sub>1</sub> à la 32<sup>e</sup> semaine était significativement plus élevée statistiquement dans le groupe au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (différence moyenne de 98 mL; 95 % IC, 11 à 184,  $P = 0,028$ ). Dans l'étude SIRIUS, il n'y avait pas d'amélioration nette de la valeur initiale à la 24<sup>e</sup> semaine prébronchodilatateur VEMS<sub>1</sub> (différence moyenne de 114 mL; 95 % IC,  $-42$  à 271). Dans les deux essais, les analyses statistiques de ces résultats étaient considérées comme exploratoires.
- Dans MENSA, il y avait une amélioration plus élevée statistiquement significative dans le score total du QRSg à la 32<sup>e</sup> semaine dans le groupe au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (différence moyenne de  $-7,0$ ; 95 % IC,  $-10,2$  à  $-3,8$ ,  $P < 0,001$ ). Dans SIRIUS, il y avait une amélioration plus élevée au score total du QRSg à la 24<sup>e</sup> semaine dans le groupe au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (différence moyenne de  $-5,8$ ; 95 % IC,  $-10,6$  à  $-1,0$ ). Dans les deux études, une plus grande proportion de patients du groupe traité au mépolizumab a atteint une amélioration de  $\geq 4$  points au score total du QRSg à la fin de la période de double insu comparativement à la valeur initiale du placebo (MENSA : 71 % contre 55 %; SIRIUS : 58 % contre 41 %). Les résultats des analyses statistiques de la qualité de vie liée à la santé étaient considérés comme exploratoires.
- Dans l'étude MENSA comme dans SIRIUS, il y avait une amélioration plus importante de la valeur initiale au score total du Questionnaire sur la maîtrise de l'asthme (QMA)-5 à la 32<sup>e</sup> semaine dans le groupe traité au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (MENSA : différence moyenne  $-0,44$ ; 95 % IC,  $-0,63$  à  $-0,25$ ; SIRIUS : différence moyenne  $-0,52$ ; 95 % IC,  $-0,87$  à  $-0,17$ ).

### **Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)**

- Dans l'étude MENSA, un total de 78 % des patients du groupe traité au mépolizumab et 83 % des patients dans le groupe du placebo ont signalé un événement indésirable au cours des 32 semaines de la période de traitement à double insu. Dans l'étude SIRIUS, un total de 83 % des patients du groupe au mépolizumab et 92 % des patients du groupe au placebo ont signalé des événements indésirables au cours des 24 semaines de la période à double insu du traitement de réduction de la dose de CO. Les événements indésirables signalés étaient la rhinopharyngite, le mal de tête, les infections des voies respiratoires supérieures, l'asthme, la sinusite, la bronchite et la fatigue.
- Dans les deux essais, la proportion de patients signalant un événement indésirable grave était supérieure dans les groupes avec placebo comparativement aux groupes traités au mépolizumab (MENSA, 14 % contre 8 %; SIRIUS, 18 % contre 1 %).
- Dans l'étude MENSA, un patient ( $< 1$  %) du groupe au mépolizumab et quatre patients (2 %) du groupe au placebo ont abandonné l'étude à cause d'un événement indésirable. Dans l'étude SIRIUS, trois patients de chacun des groupes se sont retirés à cause d'un événement indésirable.

- Les réactions au site d'injection étaient rares, mais elles étaient plus fréquentes en nombre dans le groupe traité au mépolizumab comparativement au groupe avec placebo (MENSA, 9 % contre 3 %; SIRIUS, 6 % contre 3 %). Toutes les réactions signalées au site d'injection étaient d'intensité légère ou modérée. Les réactions allergiques généralisées étaient rares et elles étaient réparties également entre les groupes traités au mépolizumab et les groupes recevant un placebo dans chacune des études (MENSA, 2 % pour les deux groupes; SIRIUS, 6 % contre 5 % respectivement).

### **Cout et rentabilité**

Au prix proposé et confidentiel de [REDACTED] \$ par flacon de 100 mg/mL, le cout annuel du mépolizumab est de [REDACTED] \$.

Le fabricant a déposé une analyse cout-utilité (ACU) comparant le mépolizumab associé aux NDS avec les NDS utilisées seules, et avec l'omalizumab associé aux NDS chez les patients adultes souffrant d'asthme éosinophile sévère. Le point de vue adopté était celui d'un payeur public du système canadien. Les NDS étaient définies comme une forte dose de CSI couplé à un autre médicament d'entretien de l'asthme (BAAP, antagoniste des récepteurs de leukotriène ou théophylline), avec ou sans traitement d'entretien avec un CO. Le modèle du fabricant utilisait les données des essais DREAM, MENSA et SIRIUS pour éclairer la comparaison entre le mépolizumab couplé aux NDS et les NDS seules, et les caractéristiques de la valeur initiale de la cohorte modèle provenaient de l'essai MENSA. Les résultats d'une CIT étaient utilisés pour éclairer l'efficacité comparative du mépolizumab couplé aux NDS à l'omalizumab couplé aux NDS. L'analyse a été réalisée sur un horizon temporel couvrant la vie entière; les patients des groupes traités tant au mépolizumab qu'à l'omalizumab étaient supposés recevoir ces traitements pendant tout au plus 10 ans, moment où tous les patients ne devaient recevoir qu'un traitement de NDS.

Selon l'analyse du scénario de référence réalisée par le fabricant, le RCED était de 143 778 \$ par AVAQ gagnée et de 22 540 \$ par épisode d'exacerbation évité pour le traitement au mépolizumab couplé aux NDS comparativement aux NDS seules. Comparativement à l'omalizumab couplé aux NDs, le duo mépolizumab et NDS était associé à de plus faibles couts et à de plus importants bienfaits.

Le PCEM a relevé plusieurs limites dans le dossier pharmacoéconomique déposé par le fabricant :

- Les résultats du rapport cout-efficacité variaient considérablement en fonction de l'âge dans le modèle d'entrée. Lorsqu'un âge plus précoce ou plus avancé que celui utilisé par le fabricant dans son analyse de scénario était utilisé dans le modèle d'entrée, le RCED augmentait. L'utilisation d'une répartition de classes d'âge reflétant davantage les patients canadiens susceptibles de recevoir du mépolizumab aurait été plus adéquate.
- Le modèle prédit un bénéfice sur la mortalité pour le mépolizumab au cours des 10 années de traitement, et le bénéfice supplémentaire avec le mépolizumab comparativement aux NDS de la fin du traitement jusqu'à la mort est presque entièrement redevable aux années de vie supplémentaires cumulées au cours de ces 10 années. Cependant, la validité de ces résultats est incertaine puisqu'il n'existe aucune donnée d'essai clinique démontrant un bienfait sur la mortalité avantageant le mépolizumab par rapport aux NDS.

- Les résultats du modèle étaient vulnérables aux valeurs utilitaires. Le modèle a utilisé des valeurs utilitaires provenant d'un système de santé public dérivées au moyen d'un algorithme de cartographie plutôt que des mesures directes de valeurs utilitaires dans un des essais au mépolizumab. Les mesures de valeurs directes sont à privilégier.
- Selon les données d'utilisation disponibles au PCEM de l'ACMTS, le fabricant pourrait avoir surestimé la dose moyenne assumée d'omalizumab dans son analyse.
- La validité de l'ACU du mépolizumab comparativement à l'omalizumab était incertaine à cause d'importants manquements dans la CIT déposée par le fabricant.

L'analyse de scénario de référence réalisée par le PCEM intégrait des valeurs utilitaires mesurées de façon directe, un horizon de temps réduit de 10 ans, l'hypothèse selon laquelle l'omalizumab et le mépolizumab étaient d'égale efficacité, et une utilisation de l'omalizumab fondée sur les données de remboursement. Le RCED correspondant à l'utilisation du mépolizumab couplé aux NDS comparé aux NDS utilisées seules était de 521 000 \$ par AVAQ. Pour la comparaison de l'omalizumab au mépolizumab, la nouvelle analyse du PCEM suggérait que le mépolizumab est moins coûteux que l'omalizumab. Une réduction du prix de 80 % et de 89 % serait requise pour le mépolizumab couplé aux NDS afin de correspondre au seuil de volonté de payer de 100 000 \$ par AVAQ et de 50 000 \$ par AVAQ, respectivement, comparativement aux NDS seules. Pour les provinces et territoires où l'omalizumab figure sur la liste des médicaments remboursés, le mépolizumab est moins coûteux que l'omalizumab (selon les prix annoncés publiquement) pour les sous-groupes de patients qui souffrent d'asthme sévère ou les sous-groupes de patients qui souffrent d'asthme sévère et qui sont admissibles aux deux traitements, si plus de ■■■■ flacons d'omalizumab sont utilisés à chaque administration. Cependant, il existe une incertitude importante concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives de ces deux produits.

### Membres du CCEM :

D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (présidente), D<sup>r</sup> James Silvius (vice-président), D<sup>re</sup> Silvia Alessi-Severini, D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> Adil Virani, and D<sup>re</sup> Harindra Wijeyesundera.

### Rencontre du 18 mai 2016

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos de ce document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance-médicaments participants du PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM délibère sur l'examen et émet une recommandation ou publie un avis. L'information des patients fournie par les groupes de

patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant a examiné ce document et a demandé le retrait des informations confidentielles conformément aux *Directives sur la confidentialité du PCEM*.

Les recommandations ou avis du CCEM ne sont pas destinés à remplacer les soins fournis par un professionnel de la santé à son patient ni ne sont destinés à remplacer les conseils d'un professionnel.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.