

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

BENRALIZUMAB (FASENRA — ASTRAZENECA CANADA)

Indication : asthme éosinophilique grave

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du benralizumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

Critères

- Asthme non maîtrisé adéquatement par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée jumelé à un ou plusieurs autres antiasthmatiques (p. ex., bêtas agonistes à longue durée d'action [BALA]), si l'un des deux critères cliniques suivants est satisfait :
 - Nombre d'éosinophiles dans le sang $\geq 300/\mu\text{l}$ ET au moins deux exacerbations de l'asthme d'importance clinique au cours des 12 mois précédents
 - OU
 - Nombre d'éosinophiles dans le sang $\geq 150/\mu\text{l}$ ET usage d'un corticostéroïde par voie orale (CSO) en continu.
- Le benralizumab ne devrait pas être prescrit aux patients qui fument.
- Le benralizumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.

Conditions

- Un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme devrait assurer la prise en charge des patients.
- Le cout du traitement par le benralizumab pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'inhibiteur de l'interleukine-5 (IL-5) le moins cher dont le remboursement est autorisé pour l'asthme éosinophilique grave.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Aout 2018

Longueur du rapport 8 pages

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 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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

BENRALIZUMAB (FASENRA — ASTRAZENECA CANADA)

Indication : asthme éosinophilique grave

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du benralizumab comme traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte, sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

Critères

- Asthme non maîtrisé adéquatement par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée jumelé à un ou plusieurs autres antiasthmatiques (p. ex., bêtas agonistes à longue durée d'action [BALA]), si l'un des deux critères cliniques suivants est satisfait :
 - Nombre d'éosinophiles dans le sang $\geq 300/\mu\text{l}$ ET au moins deux exacerbations de l'asthme d'importance clinique au cours des 12 mois précédents
OU
 - Nombre d'éosinophiles dans le sang $\geq 150/\mu\text{l}$ ET usage d'un corticostéroïde par voie orale (CSO) en continu.
- Le benralizumab ne devrait pas être prescrit aux patients qui fument.
- Le benralizumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.

Conditions

- Un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme devrait assurer la prise en charge des patients.
- Le coût du traitement par le benralizumab pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'inhibiteur de l'IL-5 le moins cher dont le remboursement est autorisé pour l'asthme éosinophilique grave.

Motifs de la recommandation

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) multinationaux et à double insu, l'essai CALIMA (n = 1 306, 56 semaines) et l'essai SIROCCO (n = 1 206, 48 semaines) montrent que le traitement par le benralizumab, comparativement à un placebo, réduit le taux annualisé d'exacerbations chez les patients atteints d'asthme éosinophilique grave dont l'état n'est pas maîtrisé par un CSI à dose élevée et un BALA. Un ECR à double insu, l'essai ZONDA (n = 220; 28 semaines), qui a recruté des patients atteints d'asthme grave nécessitant l'emploi continu (au moins six mois) d'un CSO pour conserver la maîtrise de l'asthme, montre que le traitement par le benralizumab permet de réduire la dose de CSO de façon plus importante que le placebo.
2. Aucun essai clinique comparatif direct entre le benralizumab et d'autres inhibiteurs de l'IL-5 n'a été mené chez des patients atteints d'asthme. Une comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant indique que [REDACTED].
3. Au prix soumis de 3 876,92 \$ par seringue, le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) d'un traitement combinant le benralizumab et le traitement de référence est de 1 534 803 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au traitement de référence seul. À cette valeur de RCUD, il est très improbable que le benralizumab, au prix soumis, soit rentable dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave non maîtrisé chez tous les patients. À l'heure actuelle, aucune donnée probante ne justifie le coût supérieur du traitement par le benralizumab par rapport à d'autres médicaments biologiques indiqués dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

À souligner

- Bien que le CCEM ait envisagé la possibilité d'établir des critères d'arrêt de traitement, aucune donnée probante clinique n'éclaire la détermination de tels critères.
- L'ACMTS a évalué déjà le mépolizumab et le reslizumab, et le CCEM a recommandé leur remboursement sous réserve de critères cliniques ou de conditions.

Points de discussion

Le CCEM a discuté des effets du benralizumab sur la fonction pulmonaire, en précisant que le traitement par le benralizumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) comparativement au placebo, aussi bien dans l'essai CALIMA que dans l'essai SIROCCO. Le VEMS représente un des principaux critères d'évaluation secondaires ayant fait l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les deux essais. L'importance clinique de ces résultats est incertaine, car peu de données probantes publiées évaluent la différence minimale d'importance clinique au regard du VEMS chez des patients adultes atteints d'asthme.

Contexte

Le benralizumab est un inhibiteur de l'IL-5, qui cible sélectivement la chaîne alpha du récepteur de l'IL-5, et dont Santé Canada a autorisé l'usage dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte. Le benralizumab s'administre par injection sous-cutanée, à raison de 30 mg à intervalles de quatre semaines pour les trois premières doses et à intervalles de huit semaines par la suite.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique de trois ECR à double insu portant sur le benralizumab et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également passé en revue les renseignements transmis par un clinicien expert expérimenté dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, Asthma Canada et les associations pulmonaires de la Colombie-Britannique, ont fourni des commentaires au sujet de l'examen de ce médicament. Les perspectives des patients ont été obtenues à partir de sondages en ligne et d'entrevues, ainsi qu'à partir d'une étude antérieure sur l'expérience de patients asthmatiques menée au Canada. Voici le résumé de l'information décrivant le point de vue des groupes de défense des intérêts des patients :

- Les patients atteints d'asthme éosinophilique grave décrivent les répercussions importantes de la maladie sur leur qualité de vie, y compris les difficultés à accomplir la quasi-totalité des activités quotidiennes, l'insomnie, la diminution de la productivité au travail ou à l'école, ainsi que la stigmatisation découlant de leur état.
- Dans les commentaires transmis au PCEM, les patients indiquent à 38 % que leur traitement actuel ne leur permet pas d'obtenir une maîtrise suffisante de la maladie. Les effets secondaires signalés le plus fréquemment sont le gain de poids, l'accélération du rythme cardiaque et l'enrouement. Les patients mentionnent également le fait de devoir prendre plusieurs doses de médicament par jour, ce qui nuit à l'observance du traitement, ainsi que les hospitalisations et les consultations médicales répétées. Ils ajoutent que le coût des médicaments actuels constitue un obstacle à l'accès au traitement.
- Les patients qui ont déjà été traités par le benralizumab indiquent que ce nouveau médicament est plus efficace et entraîne moins d'effets secondaires. Ils mentionnent plus particulièrement une amélioration de la maîtrise des symptômes, une réduction des exacerbations et des hospitalisations qui en découlent.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur trois ECR multinationaux, à double insu et contrôlés par placebo, menés auprès de patients atteints d'asthme mal maîtrisé (essai CALIMA, n = 1 306, période de traitement de 56 semaines, et essai SIROCCO, n = 1 206, période de traitement de 48 semaines) ou de patients atteints d'asthme mal maîtrisé malgré l'usage continu d'un CSO (essai ZONDA, n = 220, période de traitement de 28 semaines). Les patients admis à l'essai CALIMA devaient prendre au moins un CSI à une dose moyenne (≥ 500 μg d'équivalent de propionate de fluticasone en poudre sèche) et un BALA. Dans l'essai SIROCCO, tous les patients devaient prendre un CSI à une dose élevée (> 500 μg d'équivalent de propionate de fluticasone en poudre sèche) et un BALA. Dans l'essai ZONDA, les patients devaient avoir reçu un corticostéroïde par voie orale en continu (entre 7,5 mg et 40 mg de prednisone par jour) de même qu'un CSI à une dose élevée (traitement connu) pendant au moins six mois consécutifs avant la première visite.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a pris en considération les résultats suivants : taux annualisé d'exacerbations de l'asthme, exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une visite à l'urgence, scores des symptômes de l'asthme, pourcentage de réduction de la dose de corticostéroïde administré par voie orale et variation du VEMS.

- Le taux annualisé d'exacerbations a été calculé en multipliant 365,25 par le nombre total d'exacerbations divisé par le nombre total de jours de suivi. L'exacerbation de l'asthme était définie comme une aggravation de l'asthme nécessitant ce qui suit :
 - « Emploi de corticostéroïdes systémiques (ou augmentation temporaire de la dose stable du CSO en traitement de fond) pendant au moins trois jours (l'injection d'une dose unique d'une préparation dépôt était considérée comme équivalant à un cycle de trois jours de traitement systémique par un corticostéroïde). »
 - « Visite de soins urgents ou dans un service d'urgence (définie comme l'évaluation et l'administration d'un traitement pendant < 24 heures dans un service d'urgence ou un centre de soins urgents) due à l'asthme et ayant nécessité l'emploi de corticostéroïdes systémiques (de la manière décrite ci-dessus). »
 - « Hospitalisation due à l'asthme (définie comme une admission à l'hôpital ou l'évaluation et l'administration d'un traitement dans un établissement de santé pendant ≥ 24 heures). »
- Les scores des symptômes de l'asthme ont été évalués au moyen d'un journal quotidien sur l'asthme, rempli deux fois par jour, qui fournit une échelle de réponses variant de zéro (« aucun symptôme ») à 3 (« incapacité de dormir/d'accomplir des activités normales »). Rien dans la documentation ne précise la différence minimale d'importance clinique pour ce qui est du score total des symptômes d'asthme.
- Le pourcentage de réduction de la dose de corticostéroïde administré par voie orale représente la réduction en pourcentage, par rapport au départ, de la dose finale de CSO qui permet de conserver la maîtrise de l'asthme.
- Le VEMS correspond au volume d'air expiré durant une seconde au cours d'une expiration forcée. L'amélioration minimale du VEMS perceptible par le patient est de 230 ml.

Le principal critère d'évaluation des essais CALIMA et SIROCCO est le taux annualisé d'exacerbations, tandis que celui de l'essai ZONDA est le pourcentage de réduction de la dose de CSO.

Efficacité

L'analyse principale des essais CALIMA et SIROCCO porte sur la population de patients dont le nombre d'éosinophiles est $\geq 300/\mu\text{l}$ et qui prennent un CSI à dose élevée.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les essais CALIMA et SIROCCO est le taux de rechute annualisé. Au regard de ce critère, le benralizumab se révèle supérieur au placebo après 56 semaines de traitement dans l'essai CALIMA (rapport de taux de 0,72; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,54 à 0,95; $p = 0,019$) et après 48 semaines de traitement dans l'essai SIROCCO (rapport de taux de 0,49; IC à 95 %, 0,37 à 0,64; $p < 0,001$). Le rapport de taux est également plus faible avec le benralizumab qu'avec le placebo dans le cadre de l'essai ZONDA, mais cette analyse n'effectue pas d'ajustement en raison de comparaisons multiples (le rapport de taux sur la période de traitement de 28 semaines dans l'essai ZONDA est de 0,30 [IC à 95 %, 0,17 à 0,53; $p < 0,001$]).

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité qui évalue le traitement par le benralizumab ajouté au traitement de référence comprenant une dose élevée de CSI + BALA ± CSO chez des adultes atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé. Cette analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (50 ans) et adopte la perspective du système public canadien de soins de santé. Le fabricant a présenté quatre scénarios de référence portant sur deux populations distinctes de patients atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé : une population mixte de patients prenant un CSO de manière continue ou non (basée sur les essais SIROCCO et CALIMA), et une population de patients prenant un CSO en continu (basée sur l'essai ZONDA). Trois analyses de comparaisons par paire évaluent individuellement l'association benralizumab + traitement de référence aux associations mépolizumab + traitement de référence, omalizumab + traitement de référence et au traitement de référence seul dans la population mixte. La quatrième analyse compare l'association benralizumab + traitement de référence au traitement de référence seul chez des patients prenant un CSO en continu. Le modèle de Markov utilisé comprend quatre états de santé : symptômes d'asthme quotidiens traités par l'association d'un médicament biologique et du traitement de référence, symptômes d'asthme quotidiens traités uniquement par le traitement de référence, état de santé général caractérisé par des exacerbations (incluant un traitement d'urgence par un CSO, une visite à l'urgence ou une hospitalisation), et le décès (y compris la mortalité accrue due à des exacerbations nécessitant une visite à l'urgence ou à l'hôpital). Les données des trois essais cliniques sur le benralizumab ont servi à étayer l'efficacité et l'innocuité de l'association de benralizumab et du traitement de référence comparativement à celles du traitement de référence seul. Les données de deux comparaisons indirectes deux à deux indépendantes ajustées ont permis de comparer le benralizumab au mépolizumab et à l'omalizumab. Les valeurs d'utilité associées aux états de santé sont issues des essais cliniques. Le fabricant rapporte les valeurs de RCUV suivantes pour l'association benralizumab + traitement de référence dans la population mixte de patients utilisant un CSO de manière continue ou non : 201 172 \$ par AVAQ comparativement au traitement de référence seul; 19 865 \$ par AVAQ comparativement à l'association mépolizumab + traitement de référence; 40 241 \$ par AVAQ comparativement à l'association omalizumab + traitement de référence. Chez les patients utilisant un CSO en continu, le RCUV de l'association benralizumab + traitement de référence comparativement au traitement de référence seul est de 42 223 \$ par AVAQ.

Le PCEM a cerné plusieurs limites importantes dans l'analyse présentée :

- Le modèle suppose que la proportion de patients utilisant un CSO en continu dans la population mixte est plus élevée (21 %) que dans la pratique canadienne. De plus, le fabricant suppose que les patients qui ont besoin d'un CSO de façon ponctuelle présentent la même réponse au traitement que ceux qui prennent un CSO tous les jours en continu.
- Le fabricant suppose que le traitement par le benralizumab procure un bénéfice en matière de survie compte tenu de la réduction du nombre d'exacerbations nécessitant une visite à l'urgence ou une hospitalisation. Ce bénéfice n'est pas rapporté dans le cadre des essais cliniques et il est susceptible de mener à une surestimation des bienfaits du traitement par le benralizumab.
- La définition de la réponse thérapeutique utilisée dans le modèle économique pourrait ne pas correspondre à celle utilisée par les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM. De plus, rien n'indique que tous les patients qui n'obtiennent pas de réponse au benralizumab (c.-à-d., les « non-répondeurs ») arrêtent le traitement.
- On suppose que les valeurs d'utilité associées aux états de santé correspondant à des symptômes d'asthme quotidiens dans le modèle diffèrent entre les traitements. L'utilité accrue rattachée aux patients qui répondent au traitement biologique peut mener à une surestimation des bienfaits thérapeutiques.
- L'innocuité et l'efficacité relatives du benralizumab et des autres médicaments biologiques sont incertaines.

Les limites inhérentes à la structure du modèle présenté et le manque de données cliniques comparatives permettant d'effectuer une comparaison séquentielle du benralizumab, du traitement de référence, du mépolizumab et de l'omalizumab restreignent les possibilités pour le PCEM d'entreprendre de nouvelles analyses. Néanmoins, dans ses analyses, le PCEM a procédé aux révisions suivantes : taux d'utilisation continue d'un CSO de 5 % dans l'analyse de la population mixte (d'après la rétroaction du clinicien expert); valeurs d'utilité initiales identiques entre les groupes de traitement dans les états de santé associés à des symptômes d'asthme quotidiens; absence de différence sur le plan de la mortalité entre les comparateurs.

Dans le scénario de référence du PCEM, le RCUV de l'association benralizumab + traitement de référence est de 1 534 803 \$ par AVAQ, comparativement au traitement de référence seul. Une réduction du prix du benralizumab supérieure à 95 % est donc nécessaire pour ramener la valeur du RCUV à 50 000 \$ par AVAQ. Pour ce qui est de la population qui fait un usage continu d'un

CSO, l'analyse du PCEM en arrive à un RCUD de 62 209 \$ par AVAQ; une réduction de prix de 15 % est nécessaire pour obtenir un RCUD de 50 000 \$ par AVAQ. Les différences tenant à l'indication des traitements (en particulier par rapport à l'omalizumab) ainsi que le manque d'essais cliniques comparatifs directs empêchent la comparaison entre le benralizumab et les autres médicaments biologiques utilisés dans la prise en charge de l'asthme. Les examinateurs du PCEM ont relevé plusieurs aspects qui limitent la portée de la comparaison de traitements indirecte présentée. En supposant que l'efficacité et l'innocuité des traitements sont comparables, le benralizumab coûte plus cher que le mépolizumab et l'omalizumab en raison de son coût d'acquisition plus élevé. D'après les coûts modélisés des traitements et les prix publics de ces comparateurs, il faudrait réduire le prix du benralizumab de 4 % pour que le coût de ce traitement soit inférieur à celui du traitement par le mépolizumab, et de 7 % pour qu'il soit inférieur à celui du traitement par l'omalizumab.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 juillet 2018

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.