

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

### **BENRALIZUMAB (FASENRA — ASTRAZENECA CANADA)**

Indication : l'asthme éosinophilique grave

#### **RECOMMANDATION**

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

#### **Conditions de remboursement**

##### **Critères d'instauration du traitement**

1. Un diagnostic d'asthme étayé.
2. Asthme mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée, qui s'entend d'une dose égale ou supérieure à 500 µg de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex., bêta agoniste à longue durée d'action).
3. L'une ou l'autre des numérations des éosinophiles :
  - 3.1. nombre d'éosinophiles sanguins  $\geq$  300 cellules/µl dans les 12 derniers mois ET au moins deux exacerbations de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois;
  - 3.2. nombre d'éosinophiles sanguins  $\geq$  150 cellules/µl ET usage d'un corticostéroïde par voie orale (CSO) en traitement d'entretien.

##### **Critères d'administration du médicament**

1. Le benralizumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.
2. Évaluer la maîtrise symptomatique de l'asthme selon un questionnaire validé avant de commencer le traitement.
3. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.

##### **Critères de renouvellement**

1. L'effet du traitement est évalué tous les 12 mois pour déterminer s'il y a toujours lieu de le rembourser.
2. Le remboursement du traitement cesse dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes :
  - 2.1. Le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à sa valeur initiale, c'est-à-dire le score au début du traitement.
  - 2.2. 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.
  - 2.3. Le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois.
  - 2.4. Chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la dose du CSO n'a pas diminué dans les 12 premiers mois de traitement.
  - 2.5. Chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la diminution de la dose du CSO au cours des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite.

##### **Conditions relatives au prix**

1. Une baisse de prix qui ferait en sorte que le médicament serait considéré comme étant rentable par le régime d'assurance médicaments.
2. Le coût du benralizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres inhibiteurs de l'interleukine 5.

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

Version : 1.0

Date de publication : Mars 2019

Longueur du rapport : 13 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 : l'asthme éosinophilique grave

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS au sujet de ce médicament dans cette indication, parue le 21 août 2018.

### 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 conditions ci-dessous :

### Conditions de remboursement

#### Critères d'instauration du traitement

1. Un diagnostic d'asthme étayé.
2. Asthme mal maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation (CSI) à dose élevée, qui s'entend d'une dose égale ou supérieure à 500 µg de propionate de fluticasone par jour ou l'équivalent, et un ou plusieurs antiasthmatiques (p. ex., bêta agoniste à longue durée d'action).
3. L'une ou l'autre des numérations des éosinophiles :
  - 3.1. nombre d'éosinophiles sanguins  $\geq 300$  cellules/ $\mu\text{l}$  dans les 12 derniers mois ET au moins deux exacerbations de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois;
  - 3.2. nombre d'éosinophiles sanguins  $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$  ET usage d'un corticostéroïde par voie orale (CSO) en traitement d'entretien.

#### Critères d'administration du médicament

1. Le benralizumab ne devrait pas être administré en association avec d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme.
2. Évaluer la maîtrise symptomatique de l'asthme selon un questionnaire validé avant de commencer le traitement.
3. Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.

#### Critères de renouvellement

1. L'effet du traitement est évalué tous les 12 mois pour déterminer s'il y a toujours lieu de le rembourser.
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 :
  - 2.1. Le score au questionnaire sur la maîtrise symptomatique de l'asthme au terme de 12 mois ne s'est pas amélioré par rapport à sa valeur initiale, c'est-à-dire le score au début du traitement.
  - 2.2. 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.
  - 2.3. Le nombre d'exacerbations d'importance clinique s'est accru dans les 12 derniers mois.
  - 2.4. Chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la dose du CSO n'a pas diminué dans les 12 premiers mois de traitement.
  - 2.5. Chez le patient en traitement d'entretien par un CSO, la diminution de la dose du CSO au cours des 12 premiers mois de traitement ne se maintient pas par la suite.

#### Conditions relatives au prix

1. Une baisse de prix qui ferait en sorte que le médicament serait considéré comme étant rentable par le régime d'assurance médicaments.

2. Le coût du benralizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres inhibiteurs de l'interleukine 5.

## 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 éosinophilique grave nécessitant l'usage 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 éosinophilique. Une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le fabricant indique que le benralizumab est aussi efficace et sûr que le mépolizumab [REDACTED], mais l'efficacité comparative du benralizumab par rapport au reslizumab est inconnue.
3. Au prix soumis de 3 876,92 \$ la seringue, le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) d'un traitement combinant le benralizumab et le traitement de référence est de 1 534 803 \$ l'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 en général. À l'heure actuelle, aucune donnée probante ne justifie le coût supérieur du traitement par le benralizumab par rapport à d'autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

## Considérations sur la mise en œuvre

- Le diagnostic d'asthme peut reposer sur les signes que voici : variabilité excessive de la fonction pulmonaire et restriction du débit d'air à la spirométrie ou obstruction bronchique réversible à la spirométrie, ou variabilité du débit expiratoire de pointe ou un test de provocation positif (méthacholine ou à l'effort).
- L'exacerbation d'importance clinique s'entend de l'aggravation de l'asthme qui nécessite l'administration d'un corticostéroïde à action générale pendant trois jours au minimum ou l'hospitalisation.
- 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 du remboursement, la variation du score dénotant un effet bénéfique du traitement va comme suit :
  - une diminution minimale de 0,5 point du score au questionnaire ACQ;
  - une augmentation minimale de 3 points du score au questionnaire ACT.
- Le traitement d'entretien par un CSO s'entend d'un corticostéroïde oral à une dose supérieure à l'équivalent de 5 mg par jour de prednisone.
- Le CCEM ne peut rien recommander quant à la séquence des inhibiteurs de l'IL-5, y compris le benralizumab, en raison des données probantes limitées sur l'efficacité comparative des divers inhibiteurs de l'IL-5 et de l'efficacité de différentes séquences de traitement. De même, il ne peut recommander l'emploi d'un autre inhibiteur de l'IL-5 en cas d'échec du benralizumab en raison de l'absence de données probantes sur l'efficacité dans cette population.

## 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.

- Dans les essais cliniques sur le benralizumab, le critère d'admissibilité ayant trait à la numération éosinophilique périphérique est notablement différent de celui établi pour le reslizumab, mais relativement similaire à celui déterminé pour le mépolizumab; les différences pour ce qui est du nombre d'éosinophiles se répercutent dans les indications autorisées par Santé Canada pour les inhibiteurs de l'IL-5. Donc, il semble raisonnable que la condition quant au nombre d'éosinophiles soit la même pour le benralizumab et le mépolizumab, mais pas pour le benralizumab et le reslizumab.
- L'un des critères d'inclusion des trois études sur le benralizumab veut que la spirométrie démontre la réversibilité de l'obstruction bronchique, à l'instar des études pivots sur d'autres inhibiteurs de l'IL-5. Le clinicien expert consulté mentionne que ce critère de réversibilité est une exigence historique des essais cliniques dans ce domaine. Il ajoute que bien que la réversibilité soit toujours prise en compte dans la pratique canadienne pour poser un diagnostic d'asthme, le paramètre n'est pas suffisamment sensible pour être utilisé comme critère d'évaluation courant de la réponse au traitement de l'asthme et du degré de maîtrise de l'asthme. Des patients atteints d'asthme depuis longtemps ont une obstruction bronchique irréversible qui limite l'efficacité de cette évaluation.
- Les études sur le benralizumab ont exclu les fumeurs, comme l'ont fait les études pivots sur d'autres inhibiteurs de l'IL-5. Toutefois, le clinicien expert précise que, dans la pratique actuelle, l'on n'écarte pas de traitements pour les patients asthmatiques qui fument et qui nécessitent des traitements supplémentaires pour maîtriser la maladie.
- Selon le clinicien expert, l'évaluation de la maîtrise de l'asthme a évolué et plusieurs instruments, dont les questionnaires ACQ et ACT, sont valides, fiables et pratiques pour évaluer la maîtrise de l'affection. La variation du score initial au questionnaire ACQ (plus précisément l'ACQ-6) est un critère d'évaluation secondaire dans les trois études pivots sur le benralizumab; le questionnaire ACT n'est pas une mesure prédéterminée de la maîtrise symptomatique de la maladie dans les études, mais il est établi qu'il y a une bonne corrélation entre ce questionnaire et l'ACQ. La Société canadienne de thoracologie recommande de déterminer la mauvaise maîtrise de la maladie, le cas échéant, en fonction de questionnaires normalisés, comme l'ACQ et l'ACT.
- Les essais cliniques sur le benralizumab ne comptent aucun patient non adulte, et l'indication autorisée par Santé Canada englobe exclusivement les adultes.

## 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.

## Historique de l'examen du médicament

En août 2018, le CCEM a recommandé 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 CSI à dose élevée jumelé à un ou plusieurs autres antiasthmatiques (p. ex., un BALA), si l'un des deux critères cliniques suivants est satisfait :
  - nombre d'éosinophiles dans le sang  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l ET au moins deux exacerbations de l'asthme d'importance clinique au cours des 12 mois précédents;
  - nombre d'éosinophiles dans le sang  $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l ET usage d'un 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 dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande d'avis à l'ACMTS pour savoir si la recommandation du CCEM au sujet du benralizumab devrait être mise à jour pour s'aligner sur les recommandations du Comité au sujet du mépolizumab et du reslizumab, les autres inhibiteurs de l'IL-5 offerts sur le marché. À ce propos, ils posent trois questions :

- Les critères cliniques énoncés dans les recommandations du CCEM au sujet du mépolizumab ou du reslizumab devraient-ils être mis à jour pour s'aligner sur ceux énoncés dans la recommandation plus récente du Comité au sujet du benralizumab?
- Si les critères cliniques mentionnés dans la recommandation au sujet du benralizumab ne peuvent s'appliquer au mépolizumab et au reslizumab, serait-il approprié que le CCEM établisse de nouveaux critères cliniques applicables aux trois médicaments?
- Si des critères communs ne peuvent s'appliquer au benralizumab, au mépolizumab et au reslizumab, le CCEM pourrait-il expliquer en quoi différents critères sont nécessaires? En particulier, est-il approprié d'avoir à démontrer la réversibilité (minimale de 12 % et 200 ml) aux tests de la fonction pulmonaire (spirométrie) pour être admissible au mépolizumab et au reslizumab?

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM dans le cadre de la demande d'avis

Le CCEM a pris en considération l'information ci-dessous pour formuler son avis :

- Des volets du précis d'information préparé pour le CCEM par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) lors de son examen du benralizumab en 2017.
- Les observations de deux groupes de défense des patients qui décrivent les répercussions de l'asthme éosinophilique grave et les attentes des patients à l'égard du traitement de la maladie.
- Sa recommandation au sujet du benralizumab parue en 2017.
- Ses recommandations au sujet du mépolizumab (Nucala) et de reslizumab (Cinqair).
- Le rapport d'examen produit par le PCEM pour les besoins de la demande d'avis, qui comprend une comparaison détaillée des études examinées dans chacune des évaluations du PCEM (mépolizumab, reslizumab et benralizumab) en ce qui a trait aux critères d'admissibilité et aux caractéristiques initiales des patients, ainsi qu'une comparaison de la place de chaque médicament dans le traitement.

## Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des patients, l'Association pulmonaire de l'Ontario et Asthma Canada ont transmis des commentaires pour les besoins du présent examen. L'information sur le point de vue de patients provient d'entrevues téléphoniques, de sondages en ligne et de la consultation d'un comité médical consultatif. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les symptômes et les défis que pose l'asthme sont l'essoufflement, la fatigue, la toux (avec ou sans expectorations), la respiration sifflante, la vulnérabilité aux infections et la perte de poids.
- L'asthme a de graves répercussions sur les activités physiques et les activités de loisir, et, dans une moindre mesure, sur le rendement au travail, la capacité de voyager et les activités sociales.
- Bien que les traitements actuels atténuent la fatigue, l'essoufflement, la toux, le manque d'énergie, la perte d'appétit et la vulnérabilité aux infections pour plusieurs patients, la réponse au traitement n'est pas optimale pour bon nombre de patients qui sont toujours à la recherche d'options plus efficaces qui amélioreraient leur qualité de vie et leur fonction pulmonaire.
- L'un des groupes de défense des patients soutient l'harmonisation des conditions d'admissibilité au traitement par le mépolizumab, le reslizumab ou le benralizumab dans les recommandations du CCEM; il considère que c'est l'occasion de s'attaquer aux questions problématiques de la réversibilité, qui devrait être retirée des critères cliniques, de l'âge précisé dans l'indication, pour élargir le plus possible la gamme d'âges, et de l'accès disparate d'une province à une autre.

## Comparaison des recommandations du CCEM

Dans les recommandations du CCEM, l'indication du remboursement du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab est la même : en tant que médicament d'appoint dans le traitement d'entretien de l'asthme éosinophilique grave insuffisamment maîtrisé par un CSI et un autre antiasthmatique ou plus. La recommandation sur le reslizumab précise que l'asthme doit être insuffisamment maîtrisé par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée, tandis que les recommandations sur le mépolizumab et le benralizumab indiquent que l'asthme doit être insuffisamment maîtrisé par un CSI à une dose élevée.

Le critère du nombre d'éosinophiles dans le sang est l'un des plus hétérogènes dans les recommandations du CCEM au sujet du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab parce que dans les études pivots sur ces trois inhibiteurs de l'IL-5, ce critère est différent. Dans la recommandation à propos du reslizumab, le nombre d'éosinophiles sanguins doit être égal ou supérieur à 400 cellules/ $\mu$ l à l'instauration du traitement. Dans la recommandation au sujet du benralizumab, le taux d'éosinophiles sanguin doit être égal ou supérieur à 300 cellules/ $\mu$ l et le patient doit avoir subi au moins deux exacerbations d'importance clinique dans les 12 derniers mois ou le taux d'éosinophiles doit être égal ou supérieur à 150 cellules/ $\mu$ l et le patient doit faire un usage continu d'un CSO. Dans la recommandation au sujet du mépolizumab, le taux d'éosinophiles sanguin doit être égal ou supérieur à 150 cellules/ $\mu$ l à l'instauration du traitement ou un taux égal ou supérieur à 300 cellules/ $\mu$ l dans les 12 derniers mois. L'usage quotidien d'un CSO est requis pour être admissible au traitement par le mépolizumab, tandis qu'aucune condition à propos d'un CSO n'est précisée pour ce qui est du reslizumab.

Les recommandations du CCEM au sujet du mépolizumab et du benralizumab abondent dans le même sens pour ce qui est du nombre d'épisodes d'exacerbation d'importance clinique dans les 12 mois avant l'instauration du traitement (au moins deux), et ni l'une ni l'autre n'exigent que la maîtrise de l'asthme soit évaluée au moyen d'un questionnaire comme l'ACQ. La recommandation à propos du reslizumab précise un épisode d'exacerbation ou plus dans les 12 mois précédant le début du traitement ainsi qu'un score ACQ-7 égal ou supérieur à 1,5 point.

La réversibilité de l'obstruction bronchique après l'utilisation d'un bronchodilatateur (12 % ou 200 ml) établie à la spirométrie est un préalable au remboursement du mépolizumab et du reslizumab dans les recommandations du CCEM, mais pas dans celle à propos du benralizumab.

Les fumeurs au moment de l'instauration du traitement ne sont pas admissibles au remboursement du benralizumab, tandis que cela n'est pas une condition dans les recommandations sur le mépolizumab et le reslizumab. De plus, le CCEM précise que le reslizumab et le benralizumab ne devraient pas être employés avec un autre médicament biologique dans le traitement de l'asthme, mais il n'a pas prévu cette condition dans sa recommandation au sujet du mépolizumab, premier inhibiteur de l'IL-5 examiné par le PCEM dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.

Les trois recommandations du CCEM posent comme condition que la prise en charge des patients relève d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.

## Comparaison des études sur les inhibiteurs de l'IL-5

Dans son rapport produit dans le cadre de la demande d'avis, le PCEM compare les études retenues pour les besoins de ses examens du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab sur les plans des critères d'admissibilité, des caractéristiques initiales des patients, des effets bénéfiques et des risques. Cette information est cruciale pour comprendre le corpus de données probantes et cerner le cas échéant les similitudes cliniques entre le mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab.

Dans son évaluation clinique du benralizumab, le PCEM a examiné trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) à double insu, les études CALIMA, SIROCCO et ZONDA. Les deux premières ont recruté des patients atteints d'asthme éosinophilique grave non maîtrisé par un traitement combinant un CSI à dose élevée et un BALA. L'étude ZONDA a été menée auprès de patients atteints d'asthme éosinophilique grave devant faire un usage continu (pendant au moins six mois) d'un CSO pour maîtriser leur maladie.

Dans son évaluation clinique du mépolizumab, le PCEM a examiné deux ECR à double insu, les études MENSA et SIRIUS. La première a recruté des patients atteints d'asthme éosinophilique grave traités par un CSI à dose élevée et un autre antiasthmatique

ou plus. La seconde a recruté des patients traités par un CSI à dose élevée, un autre antiasthmatique ou plus et un CSO à une dose allant de 5 mg à 35 mg par jour.

Dans son évaluation clinique du reslizumab, le PCEM a examiné quatre ECR à double insu : deux essais cliniques pivots identiques (les études 3082 et 3083) et deux essais cliniques à l'appui (études 3081 et 3084). Les deux premières ont recruté des patients traités par un CSI à une dose intermédiaire ou élevée avec ou sans autres antiasthmatiques et dont le taux d'éosinophiles sanguin est accru ( $\geq 400$  cellules/ $\mu\text{l}$ ).

Les critères d'inclusion des études SIROCCO et CALIMA (benralizumab) et MENSA (mépilizumab) sont les mêmes en ce qui concerne l'âge, le nombre d'épisodes d'exacerbation étayés dans les 12 derniers mois, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) avant usage d'un bronchodilatateur et la réversibilité après usage d'un bronchodilatateur dans le critère du VEMS. Les trois essais cliniques s'entendent également pour exclure les patients atteints d'une maladie pulmonaire importante autre que l'asthme, les fumeurs ou les anciens fumeurs aux antécédents de tabagisme de 10 paquets-années, les patients ayant pris un médicament biologique commercialisé (p. ex., omalizumab) ou expérimental dans les quatre derniers mois (études SIROCCO et CALIMA) ou les 130 derniers jours (étude MENSA) et les patients aux antécédents de cancer en rémission pendant moins de 12 mois. Les études retenues pour les besoins de l'examen du reslizumab ont les mêmes critères d'inclusion pour ce qui est de l'âge et de la réversibilité minimale de 12 % de l'obstruction bronchique que les études MENSA, SIROCCO et CALIMA. Elles sont également semblables aux autres en ce qu'elles excluent les patients atteints d'une maladie pulmonaire importante autre que l'asthme et les fumeurs, et semblables aux études SIROCCO et CALIMA en ce que, dans les critères d'inclusion, figure le score minimal de 1,5 au questionnaire ACQ (questionnaire ACQ-7 dans les essais cliniques retenus pour l'examen du reslizumab et questionnaire ACQ-6 dans les études SIROCCO et CALIMA).

Les critères d'inclusion des études ZONDA (benralizumab) et SIRIUS (mépilizumab) sont les mêmes en ce qui a trait au nombre d'éosinophiles dans le sang périphérique à la première consultation ( $\geq 150$  cellules/ $\mu\text{l}$ ), à l'usage d'un CSO (traitement continu pendant au moins six mois consécutifs tout juste avant la première consultation dans l'étude ZONDA et traitement d'entretien par un corticostéroïde systémique dans les six mois précédant la première consultation dans l'étude SIRIUS), au VEMS  $< 80$  % de la valeur escomptée avant l'usage d'un bronchodilatateur, à l'asthme étayé par la réversibilité de l'obstruction bronchique, la réversibilité avérée, l'hyperréactivité des voies respiratoires ou la variabilité du passage de l'air. Quant aux critères d'exclusion, les trois études excluent les patients atteints d'une maladie pulmonaire importante autre que l'asthme, les fumeurs et les anciens fumeurs aux antécédents de tabagisme de 10 paquets-années, les patients ayant pris un médicament biologique commercialisé (p. ex., omalizumab) ou expérimental dans les quatre derniers mois (étude ZONDA) ou les 130 derniers jours (étude SIRIUS).

Les patients des études sur le benralizumab ou le reslizumab prennent un CSI à dose élevée, semble-t-il (dose quotidienne totale moyenne  $> 500$   $\mu\text{g}$  de propionate de fluticasone ou l'équivalent), au début de l'étude, quoique d'après la distribution des doses quotidiennes, une certaine proportion des patients des études sur le reslizumab prennent le CSI à une dose moyenne. L'étude MENSA sur le mépilizumab ne présente pas la distribution des doses quotidiennes de CSI au début, elle mentionne seulement que 100 % des patients prennent un CSI à dose élevée conformément au critère d'inclusion.

Le taux d'éosinophiles initial moyen va de 590 à 710 cellules/ $\mu\text{l}$  dans trois des quatre études sur le reslizumab (280 cellules/ $\mu\text{l}$  dans l'étude 3084) et de 480 à 490 cellules/ $\mu\text{l}$  dans les études CALIMA et SIROCCO (benralizumab). L'étude MENSA ne dit rien du taux d'éosinophiles initial moyen.

Les antécédents d'épisodes d'exacerbation dans les 12 mois précédant le début de l'étude varient dans les études sur le mépilizumab, le reslizumab ou le benralizumab; toutefois, le nombre moyen d'épisodes d'exacerbation dans deux des quatre études sur le reslizumab (les études 3081 et 3084 ne présentent pas de données à ce sujet) et dans les études SIROCCO et CALIMA (benralizumab) est d'environ deux ou plus. Le nombre moyen d'épisodes d'exacerbation avant la répartition aléatoire n'est pas mentionné dans l'étude MENSA (mépilizumab), mais plus de la moitié des patients répartis de manière aléatoire dans les groupes de traitement ont traversé trois épisodes à tout le moins dans les 12 mois précédents.

Les patients prenant un CSO au début de l'étude sont plus nombreux dans l'étude MENSA (mépilizumab) que dans les études CALIMA et SIROCCO (benralizumab; respectivement 30 % et 13 %). Dans l'étude MENSA, les patients prenant un CSO le prennent comme traitement d'entretien, mais rien ne précise si les patients des études CALIMA et SIROCCO qui en prennent un le prennent

de manière continue lorsque l'évaluation initiale est effectuée. Environ 15 % des patients des études 3082 et 3083 sur le reslizumab sont dépendants d'un CSO. Les deux autres études sur le reslizumab ont exclu les patients faisant un usage systémique d'un corticostéroïde dans les 30 jours du recrutement.

Les études d'épargne du CSO avec benralizumab (ZONDA) ou mépolizumab (SIRIUS) sont en général similaires quant aux caractéristiques initiales, sauf que l'étude ZONDA a inclus des patients au taux d'éosinophiles moyen plus haut (583 cellules/ $\mu$ l comparativement à 380 cellules/ $\mu$ l) et un plus grand nombre de patients n'ayant jamais fumé (80,4 % comparativement à 60,5 %). Il n'y a pas d'étude d'épargne du CSO avec le reslizumab.

## Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM lors de la recommandation originale

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : 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 commentaires d'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, 56 semaines, et essai SIROCCO, N = 1 206, période de 48 semaines) ou de patients atteints d'asthme mal maîtrisé malgré l'usage continu d'un CSO (essai ZONDA, N = 220, période de 28 semaines). Les patients admis à l'essai CALIMA devaient prendre un CSI à une dose moyenne à tout le moins ( $\geq 500$   $\mu$ g 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 ( $> 500$   $\mu$ g 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 (allant de 7,5 mg à 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 aux urgences, 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 équivalent à un cycle de trois jours de traitement systémique par un corticostéroïde). »
  - « Visite de soins urgents ou dans un service des urgences (définie comme l'évaluation et l'administration d'un traitement pendant < 24 heures dans un service des urgences ou un centre de soins urgents) due à l'asthme et ayant nécessité l'emploi de corticostéroïdes systémiques. »
  - « 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. Il s'agit d'une échelle de réponses variant de zéro (« aucun symptôme ») à 3 (« incapacité de dormir/d'accomplir des activités courantes »). 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 ≥ 300 cellules/ $\mu$ 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'a pas fait l'objet d'un 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 principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'essai ZONDA est le pourcentage de réduction de la dose de CSO. Au regard de ce critère, le benralizumab se révèle supérieur au placebo après 28 semaines de traitement, avec une différence estimée entre les groupes de 37,5 % (IC à 95 %, 20,8 % à 50,0 %;  $p < 0,001$ ). La proportion de patients en mesure de réduire leur dose à des degrés divers exprimés en pourcentage (25 %, 50 %, 75 % et 100 %) est également rapportée. En tout, 30 % des patients sous benralizumab et 11 % des patients sous placebo ont pu réduire leur dose de 100 %.

La variation du VEMS avant bronchodilatation, par rapport au départ, fait l'objet d'un ajustement en raison de comparaisons multiples dans les essais CALIMA et SIROCCO. On note une amélioration du VEMS comparativement au placebo dans les deux essais, et ces différences sont statistiquement significatives dans l'essai CALIMA (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] de 0,116 litre; IC à 95 %, 0,028 à 0,204;  $p = 0,010$ ) et dans l'essai SIROCCO (0,159 litre; IC à 95 %, 0,068 à 0,249;  $p = 0,001$ ).

La variation du score total des symptômes de l'asthme, par rapport au départ, constitue l'un des principaux critères d'évaluation secondaires des essais CALIMA et SIROCCO, et un ajustement en raison de comparaisons multiples est effectué. Le score est plus faible (amélioration) avec le traitement par le benralizumab qu'avec le placebo et les différences sont statistiquement significatives dans l'essai CALIMA (DMMC de -0,23; IC à 95 %, -0,43 à -0,04;  $p = 0,019$ ) et dans l'essai SIROCCO (-0,25; IC à 95 %, -0,45 à -0,06;  $p = 0,012$ ). Le questionnaire sur la maîtrise de l'asthme en six questions (ACQ-6) sert également à l'évaluation des symptômes dans les deux essais. Le score total obtenu au questionnaire ACQ-6, par rapport au départ, est également plus faible (amélioration) avec le traitement par le benralizumab qu'avec le placebo, dans l'essai CALIMA (DMMC de -0,25; IC à 95 %, -0,44 à -0,07;  $p = 0,008$ ) comme dans l'essai SIROCCO (DMMC de -0,29; IC à 95 %, -0,48 à -0,10;  $p = 0,003$ ).

### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Le pourcentage de patients ayant subi un événement indésirable grave est de 14 % dans chaque groupe après 48 semaines dans l'essai SIROCCO, de 10 % dans le groupe du benralizumab et de 14 % dans le groupe du placebo après 56 semaines dans l'essai CALIMA, et de 10 % dans le groupe du benralizumab et de 19 % dans le groupe du placebo après 28 semaines dans l'essai ZONDA.

On rapporte des abandons de traitement dus à un événement indésirable chez 2 % des patients traités par le benralizumab contre 1 % des patients sous placebo dans les essais CALIMA et SIROCCO, et chez 4 % des patients traités par le benralizumab contre 3 % des patients sous placebo dans l'essai ZONDA.

On note la survenue d'infections des voies respiratoires supérieures dans les groupes ayant reçu le benralizumab et le placebo dans chacun des trois essais (CALIMA : 9 % avec le benralizumab c. 10 % avec le placebo; SIROCCO : 8 % avec le benralizumab c. 9 % avec le placebo; ZONDA : 7 % dans chaque groupe).

### Comparaison de traitements indirecte

Le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte qui a fait l'objet d'une évaluation critique par le PCEM. Cette comparaison porte sur les traitements par le benralizumab et d'autres anticorps monoclonaux chez des patients atteints d'asthme grave non maîtrisé. La métaanalyse en réseau inclut ■ études; toutefois, seulement ■ ont été retenues dans le cadre de la comparaison indirecte deux à deux ajustée : ■

■ En général, la CTI ne constate pas de différence statistiquement significative entre le benralizumab et le mépolizumab pour ce qui est du taux annuel d'exacerbations d'importance clinique, du taux annuel d'exacerbations motivant une visite aux urgences ou une hospitalisation et de la variation du VEMS. ■

■ La comparaison avec le reslizumab n'a pu être effectuée.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le benralizumab est offert en solution pour injection sous-cutanée à une concentration de 30 mg/ml par seringue. Le prix soumis du benralizumab est de 3 876,92 \$ la seringue. À la dose recommandée de 30 mg administrée toutes les quatre semaines pour les trois premières doses, puis toutes les huit semaines, le cout annuel du traitement est de 31 015 \$ la première année et de 25 200 \$ les années suivantes.

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 aux urgences ou une hospitalisation) et décès (y compris la mortalité accrue due à des exacerbations nécessitant une visite aux urgences 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 ajustées indépendantes 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 RCUd 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 RCUd 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 :

- Dans le modèle, la proportion de patients utilisant un CSO en continu dans la population mixte (21 %) est plus élevée 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 aux urgences 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 selon le traitement. 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.

L'absence de données cliniques comparatives permettant d'effectuer une comparaison séquentielle du benralizumab, du traitement de référence, du mépolizumab et de l'omalizumab ainsi que les limites inhérentes à la structure du modèle présenté 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 l'analyse de référence du PCEM, le RCUd 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 RCUd 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 (ou de 1 % à 3 % avec les coûts d'administration).

## Demande de clarification

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont présenté une demande de clarification durant la période d'embargo de la recommandation révisée du benralizumab. Ils ont demandé au CCEM d'étudier toutes les possibilités d'harmoniser les recommandations au sujet du mépolizumab, du reslizumab et du benralizumab. La recommandation du CCEM présente les diverses comparaisons établies et les critères que le Comité a pu harmoniser dans ses recommandations au sujet des trois inhibiteurs de l'IL-5.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 16 janvier 2019 (première réunion)

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun

## Réunion du 20 mars 2019 (reconsidération et clarification)

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun