

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

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

(finale)

### MÉPOLIZUMAB (NUCALA — GLAXOSMITHKLINE)

Indication : l'asthme éosinophilique grave

#### RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du mépolizumab 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 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 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 mépolizumab 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 observée 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 mépolizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres inhibiteurs de l'interleukine 5 (IL-5).

**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.

# MÉPOLIZUMAB (NUCALA — GLAXOSMITHKLINE)

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 16 juin 2016.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du mépolizumab 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 [BALA]).
3. L'une ou l'autre des numérations des éosinophiles :
  - 3.1. nombre d'éosinophiles sanguins  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l 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/ $\mu$ l ET usage d'un corticostéroïde par voie orale (CSO) en traitement d'entretien.

### Critères d'administration du médicament

1. Le mépolizumab 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 observée 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 mépolizumab pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres inhibiteurs de l'interleukine 5 (IL-5).

### Motifs de la recommandation

1. Les données probantes issues de deux essais cliniques de phase III à répartition aléatoire, comparatifs avec placebo et à double insu illustrent l'innocuité et l'efficacité du mépolizumab. Dans l'étude MENSA (N = 576), le mépolizumab produit une réduction statistiquement significative du taux d'exacerbations importantes en pratique clinique chez des patients qui reçoivent un CSI à dose élevée et un autre antiasthmatique comparativement au placebo en 32 semaines. Dans l'étude SIRIUS (N = 135), le mépolizumab est associé à une plus grande probabilité de réduction de la dose quotidienne du CSO en 24 semaines que le placebo chez des patients recevant un CSI à dose élevée et un autre antiasthmatique, qui prennent un CSO à une dose allant de 5 mg par jour à 35 mg par jour.
2. Au prix indiqué de [REDACTED] \$, le mépolizumab jumelé aux soins usuels est associé à un rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de 521 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement aux soins usuels seuls dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS; donc, le mépolizumab n'est pas considéré comme une option rentable au prix indiqué.

### 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, 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 après les 12 premiers mois de traitement, 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 fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte (CTI) pour évaluer l'efficacité relative du mépolizumab et de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez des patients admissibles à ces deux traitements. Le CCEM a relevé de graves lacunes dans cette CTI et un haut degré d'incertitude pour ce qui est de ses constatations. Par conséquent, l'on ne peut tirer de conclusion ferme quant à l'efficacité, à l'innocuité ou au rapport coût/efficacité du mépolizumab comparativement à l'omalizumab dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.
- Le CCEM ne peut rien recommander quant à la séquence des inhibiteurs de l'IL-5, y compris le mépolizumab, 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 mépolizumab en raison de l'absence de données probantes sur l'efficacité dans cette population.
- Rien de probant ne justifie un prix plus élevé pour le mépolizumab par rapport aux autres médicaments biologiques utilisés dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave.
- Dans la comparaison entre le mépolizumab associé aux soins usuels et les soins usuels seuls, une réduction de 89 % du prix du mépolizumab est nécessaire pour que le RCED corresponde à 50 000 \$ l'AVAQ, ou de 80 % pour que le RCED corresponde à 100 000 \$ l'AVAQ.

## Points de discussion

- Dans les essais cliniques sur le mépolizumab, 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 benralizumab; 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 mépolizumab et le benralizumab, mais pas pour le mépolizumab et le reslizumab.
- L'un des critères d'inclusion des études MENSA et SIRIUS 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 mépolizumab 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-5) est un critère d'évaluation secondaire dans l'étude MENSA et présenté comme un « autre » critère d'évaluation dans l'étude SIRIUS. 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.
- Même si les essais cliniques sur le mépolizumab ont recruté des patients âgés de 12 ans, l'indication autorisée par Santé Canada englobe exclusivement les adultes.

## Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation du mépolizumab dans le traitement d'entretien d'appoint de l'asthme éosinophilique grave lorsque la maladie est mal maîtrisée par un CSI à dose élevée jumelé à un ou plusieurs antiasthmatiques chez l'adulte dont le nombre d'éosinophiles sanguins est égal ou supérieur à 150 cellules/ $\mu$ l au début du traitement ou égal ou supérieur à 300 cellules/ $\mu$ l durant les 12 derniers mois. Le mépolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'IL-5, cytokine responsable de la régulation de la production des leucocytes éosinophiles. Ceux-ci participent à la pathogenèse de l'asthme en libérant des médiateurs proinflammatoires dans les voies respiratoires, ce qui contribue à l'apparition de lésions épithéliales, à l'hyperréactivité des voies respiratoires, à l'hypersécrétion de mucus et au remodelage des voies respiratoires. Le mépolizumab est offert en poudre lyophilisée à reconstituer en solution injectable par la voie sous-cutanée en flacons à usage unique à la teneur de 100 mg/ml après reconstitution. La dose recommandée par Santé Canada est de 100 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines.

## Historique de l'examen du médicament

En juin 2016, le CCEM a recommandé le remboursement du mépolizumab comme médicament d'appoint dans le traitement d'entretien de l'asthme éosinophilique grave mal maîtrisé par un CSI à une dose élevée jumelé à au moins un antiasthmatique (p. ex., un BALA) chez l'adulte dont le nombre d'éosinophiles sanguins est égal ou supérieur à 150 cellules/ $\mu$ l à l'instauration du traitement ou égal ou supérieur à 300 cellules/ $\mu$ l dans les 12 derniers mois, si l'un des critères cliniques et les deux conditions ci-dessous sont remplis :

### Critères cliniques

- Deux épisodes ou plus d'exacerbation de l'asthme d'importance clinique dans les 12 derniers mois et réversibilité de l'obstruction bronchique (minimale de 12 % et 200 ml) démontrée par les tests de la fonction pulmonaire (spirométrie).
- Traitement quotidien par un CSO.

## Conditions

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le traitement de l'asthme.
- Une baisse de prix substantielle.

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 mépolizumab devrait être mise à jour pour s'aligner sur les recommandations du Comité au sujet du benralizumab 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 et du reslizumab devraient-ils être mis à jour pour s'aligner sur ceux énoncés dans la recommandation 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 PCEM lors de son examen du mépolizumab 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 de mépolizumab parue en 2016.
- Ses recommandations au sujet du reslizumab (Cinqair) et du benralizumab (Fasenra).
- 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 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 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 éosinophile 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 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).

Apparemment, les patients des études sur le benralizumab ou le reslizumab prennent un CSI à dose élevée (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 de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur le mépolizumab, une comparaison de traitements indirecte (CTI) présentée par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave et de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

### Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des patients, l'Association pulmonaire de l'Ontario et l'Association nationale des patients asthmatiques rattachée à la Société canadienne de l'asthme, ont répondu à la demande de commentaires de patients. Le premier a collecté l'information par quelques sondages en ligne, alors que le second l'a obtenue dans le cadre d'entretiens personnels et d'un sondage quantitatif en ligne. Voici en résumé les principales observations des groupes de défense des patients :

- Les symptômes de l'asthme, notamment l'essoufflement, la toux, la respiration sifflante, la vulnérabilité aux infections et la fatigue, ont des répercussions néfastes sur les patients dans leurs activités courantes. Plus précisément, les patients font état d'une diminution de l'activité physique et du rendement au travail ou à l'école, et d'isolement social dû à la stigmatisation dont fait l'objet la maladie. Les patients soulignent également les fréquentes visites aux urgences dans les 12 derniers mois.
- Les traitements actuels procurent un certain soulagement des symptômes à des patients, et les effets secondaires et la surestimation de l'effet du traitement peuvent donner lieu à une adhésion thérapeutique sous-optimale. L'utilisation d'un corticostéroïde à action générale est associée à des effets indésirables à court et à long terme. La maladie, les consultations médicales et les déplacements connexes entraînent une perte de productivité.
- Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition des médicaments qui diminuent les symptômes de l'asthme, les visites aux urgences et les hospitalisations, qui améliorent leur résistance aux infections et qui accroissent leur vitalité.
- Les patients déplorent l'inefficacité de traitements utilisés dans la prise en charge d'autres formes d'asthme grave (comme l'omalizumab) chez la plupart des patients atteints d'asthme éosinophilique grave et l'absence d'options comparables.

### Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur deux ECR de phase III, multicentriques, à double insu et comparatifs avec placebo menés auprès de patients atteints d'asthme éosinophilique grave. L'essai clinique MENSA (N = 576) est une étude de 32 semaines qui évalue l'efficacité et l'innocuité du mépolizumab administré par injection sous-cutanée (SC) à la dose de 100 mg toutes les 4 semaines comme médicament d'appoint dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave. L'essai clinique SIRIUS (N = 135) est une étude d'épargne corticoïde de 24 semaines qui évalue l'effet du mépolizumab SC à la dose de 100 mg toutes les quatre semaines sur l'utilisation d'un CSO dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave. Les deux études ont recruté des patients âgés de 12 ans ou plus, atteints d'asthme sur la foi d'un diagnostic étayé, dont le taux d'éosinophiles dans le sang périphérique correspond au critère à ce sujet ( $\geq 150$  cellules/ $\mu$ l à la première consultation ou  $\geq 300$  cellules/ $\mu$ l dans les 12 derniers mois) et qui sont traités par un CSI à dose élevée et un autre antiasthmatique. Dans l'étude SIRIUS, les patients doivent prendre un CSO à une dose allant de 5 à 35 mg par jour.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- L'exacerbation de l'asthme — à savoir, l'aggravation des symptômes de l'asthme qui nécessite un traitement par un corticostéroïde à action générale pendant trois jours ou plus, l'hospitalisation ou une visite aux urgences.
- L'utilisation d'un CSO.
- Le VEMS — chez l'adulte atteint d'asthme, l'amélioration minimale perceptible par le patient est de 230 ml selon les écrits.
- Le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) — questionnaire de 50 items que remplit le patient, qui évalue l'état de santé et le bien-être perçu en présence d'une maladie respiratoire. La différence minimale d'importance clinique (DMIC) est une amélioration d'au moins quatre unités du score total.
- Le questionnaire ACQ — instrument d'autoévaluation qui mesure l'efficacité du traitement antiasthmatique dans la semaine écoulée; il comporte sept items : cinq sur les symptômes, un sur l'utilisation de secours d'un bronchodilatateur et un sur le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur normale prévue. La DMIC estimée pour toutes les versions du questionnaire est de 0,5 point.
- Les événements indésirables graves, les événements indésirables dans l'ensemble et les abandons pour effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'étude MENSA est le taux d'exacerbations d'importance clinique en 32 semaines. Les critères d'évaluation secondaires sont la variation du VEMS avant l'utilisation d'un bronchodilatateur et la variation du score SGRQ en 32 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'étude SIRIUS est la réduction en pourcentage de la dose du CSO dans les semaines 20 à 24 comparativement à la dose initiale, tout en maintenant la maîtrise de l'asthme. Les critères d'évaluation secondaires sont la proportion de patients chez qui la réduction de la dose du CSO correspond à des objectifs précis (réduction  $\geq 50\%$ ; réduction jusqu'à  $\leq 5,0$  mg par jour; réduction totale) et la réduction médiane en pourcentage de la dose du CSO.

## Efficacité

Dans l'essai clinique MENSA, le taux d'exacerbations d'importance clinique est statistiquement plus bas dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (rapport de taux : 0,47; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,35 à 0,64;  $P < 0,001$ ). Le taux d'exacerbations nécessitant une hospitalisation ou une visite aux urgences est statistiquement plus bas dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (rapport de taux : 0,39; IC à 95 % de 0,18 à 0,83;  $P = 0,015$ ). Le taux d'exacerbations nécessitant une hospitalisation est plus bas dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (rapport de taux : 0,31; IC à 95 % de 0,11 à 0,91;  $P = 0,034$ ); cependant, ce résultat est analysé dans une visée exploratoire d'après le plan d'analyse statistique hiérarchique avec ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

Dans l'étude SIRIUS, le rapport de cotes (RC) entre le mépolizumab et le placebo pour ce qui est de la réduction en pourcentage de la dose du CSO est statistiquement significatif (RC : 2,39; IC à 95 % de 1,25 à 4,56;  $P = 0,008$ ). La proportion de patients dont la dose quotidienne du CSO diminue dans une mesure  $\geq 50\%$  est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (RC : 2,26; IC à 95 % de 1,10 à 4,65;  $P = 0,027$ ). De même, la proportion de patients dont la dose quotidienne du CSO diminue jusqu'à  $\leq 5$  mg est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (RC : 2,45; IC à 95 % de 1,12 à 5,37;  $P = 0,025$ ). La réduction totale de la dose du CSO est plus fréquente dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative (RC : 1,67; IC à 95 % de 0,49 à 5,75;  $P = 0,414$ ). Dans le groupe du mépolizumab, l'on observe une réduction médiane en pourcentage de la dose quotidienne du CSO statistiquement significative comparativement au groupe du placebo (différence médiane :  $-30,0$ ; IC à 95 % de  $-66,7$  à  $0,0$ ,  $P = 0,007$ ).

Dans l'étude MENSA, la variation moyenne du VEMS avant usage d'un bronchodilatateur en 32 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne de 98 ml; IC à 95 % de 11 à 184;  $P = 0,028$ ). Dans l'étude SIRIUS, il n'y a pas d'amélioration nette du VEMS avant usage d'un bronchodilatateur en 24 semaines (différence moyenne : 114 ml; IC à 95 % de -42 à 271). Dans les deux essais cliniques, les analyses statistiques de ce résultat sont considérées comme étant exploratoires.

Dans l'étude MENSA, l'amélioration du score total SGRQ en 32 semaines est statistiquement plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne : -7,0; IC à 95 % de -10,2 à -3,8,  $P < 0,001$ ). Dans l'étude SIRIUS, l'amélioration du score total SGRQ en 24 semaines est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (différence moyenne : -5,8; IC à 95 % de -10,6 à -1,0). Dans les deux études, la proportion de patients dont le score total SGRQ s'améliore dans une mesure  $\geq 4$  points au terme de la période à double insu est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (MENSA : 71 % comparativement à 55 %; SIRIUS : 58 % comparativement à 41 %). Les analyses statistiques des résultats ayant trait à la qualité de vie liée à la santé sont considérées comme étant exploratoires.

Dans les deux études, l'amélioration du score total ACQ-5 en 32 semaines est plus grande dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (MENSA : différence moyenne de -0,44; IC à 95 % de -0,63 à -0,25; SIRIUS : différence moyenne de -0,52; IC à 95 % de -0,87 à -0,17).

### Effets néfastes (innocuité)

Dans l'essai clinique MENSA, 78 % des patients du groupe du mépolizumab et 83 % des patients du groupe du placebo font état d'un évènement indésirable durant la période de traitement à double insu de 32 semaines. Dans l'essai clinique SIRIUS, 83 % des patients du groupe du mépolizumab et 92 % des patients du groupe du placebo rapportent un évènement indésirable durant la période de réduction de la dose du CSO à double insu de 24 semaines. La rhinopharyngite, la céphalée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'asthme, la sinusite, la bronchite et la fatigue sont des évènements indésirables courants.

Dans les deux essais cliniques, la proportion de patients subissant un évènement indésirable grave est plus grande dans le groupe du placebo que dans le groupe du mépolizumab (MENSA : 14 % comparativement à 8 %; SIRIUS : 18 % comparativement à 1 %).

Dans l'étude MENSA, un patient (< 1 %) du groupe du mépolizumab et quatre patients (2 %) du groupe du placebo se retirent pour cause d'effets indésirables. Dans l'étude SIRIUS, trois patients de chaque groupe se retirent pour ce même motif.

Les réactions au point d'injection sont peu nombreuses, mais numériquement plus fréquentes dans le groupe du mépolizumab que dans le groupe du placebo (MENSA : 9 % comparativement à 3 %; SIRIUS : 6 % comparativement à 3 %). Toutes les réactions sont d'intensité légère ou modérée. Les réactions allergiques généralisées sont rares et de fréquence similaire dans les groupes du mépolizumab et du placebo dans les deux essais cliniques (MENSA : 2 % dans chacun des groupes; SIRIUS : 6 % comparativement à 5 %).

### Comparaison de traitements indirecte

Le fabricant a présenté une CTI fondée sur une revue systématique d'ECR pour comparer, sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, le mépolizumab et l'omalizumab dans le traitement de l'asthme grave. Bien que les résultats de la CTI indiquent que le mépolizumab est d'efficacité comparable à l'omalizumab pour ce qui est de l'exacerbation d'importance clinique, de l'hospitalisation et de la variation du VEMS, et qu'il a un profil d'innocuité similaire, l'analyse comporte de très graves lacunes, tenant entre autres au nombre limité d'essais cliniques sur lesquels elle porte, et les constatations de la CTI sont éminemment incertaines. Donc, il est impossible d'en arriver à une conclusion quant à l'efficacité et l'innocuité comparatives du mépolizumab et de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme grave.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le traitement par le mépolizumab, offert au prix indiqué à titre confidentiel de [REDACTED] \$, revient à [REDACTED] \$ par an.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant le mépolizumab combiné aux soins usuels à ces soins usuels seuls ainsi qu'une analyse de minimisation des couts comparant le mépolizumab combiné aux soins usuels et l'omalizumab combiné aux soins usuels dans le traitement de l'asthme éosinophilique grave chez l'adulte. La perspective adoptée est celle d'un payeur public au Canada. Les soins usuels s'entendent d'un CSI à dose élevée jumelé à un autre antiasthmatique (p. ex., BALA, antagoniste des récepteurs des leucotriènes, théophylline) avec ou sans CSO en traitement d'entretien. Le modèle du fabricant incorpore les données cliniques des essais cliniques DREAM, MENSA et SIRIUS pour étayer la comparaison entre le mépolizumab jumelé aux soins usuels et les soins usuels seuls, alors que les caractéristiques initiales de la cohorte du modèle sont celles de l'essai clinique MENSA. Les résultats d'une CTI viennent étayer l'efficacité comparative du mépolizumab jumelé aux soins usuels et de l'omalizumab jumelé aux soins usuels. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière; les patients des groupes du mépolizumab et de l'omalizumab devant recevoir ces médicaments pendant 10 ans au maximum; par la suite, tous les patients reçoivent le traitement usuel seulement.

Dans son analyse de référence, le fabricant en arrive au rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 143 778 \$ l'AVAQ gagnée et à 22 540 \$ par exacerbation évitée pour le mépolizumab jumelé aux soins usuels comparativement aux soins usuels seuls. Par comparaison avec l'omalizumab jumelé aux soins usuels, le mépolizumab associé aux soins usuels est associé à un cout moindre et à un bénéfice plus grand.

Le PCEM a relevé plusieurs limites dans l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, notamment :

- Les résultats sur le rapport cout/efficacité varient considérablement selon l'âge au début de la modélisation. Lorsque l'âge au début de la modélisation est plus précoce ou plus avancé que l'âge qui figure dans l'analyse de référence du fabricant, le RCED augmente. Il aurait été plus approprié d'utiliser une distribution d'âges représentative de l'âge des patients canadiens susceptibles de recevoir le mépolizumab.
- Le modèle prévoit que le mépolizumab procure un bénéfice de mortalité dans les 10 ans de traitement, et le bénéfice différentiel attribuable au mépolizumab par rapport aux soins usuels dans la période allant de l'arrêt du traitement au décès tient essentiellement aux années de vie supplémentaires cumulées pendant ces 10 ans. Toutefois, la validité de ces résultats est incertaine, car aucune donnée issue d'un essai clinique ne démontre que le mépolizumab procure un bénéfice de mortalité par rapport aux soins usuels.
- Les résultats de la modélisation varient selon les valeurs d'utilité. Le modèle incorpore des valeurs d'utilité des états de santé dérivées d'un algorithme de mise en correspondance, plutôt que les valeurs d'utilité mesurées directement dans l'un des essais cliniques sur le mépolizumab. Il est préférable d'utiliser des valeurs d'utilité mesurées directement.
- Le PCEM estime que, d'après les données sur l'utilisation à sa disposition, le fabricant aurait surestimé la dose moyenne présumée de l'omalizumab dans son analyse.
- L'analyse de minimisation des couts opposant le mépolizumab à l'omalizumab est de validité incertaine en raison des importantes lacunes de la CTI soumise par le fabricant.

Dans son analyse de référence, le PCEM incorpore des valeurs d'utilité mesurées directement, un horizon temporel abrégé de 10 ans, l'hypothèse de l'efficacité égale de l'omalizumab et du mépolizumab et un taux d'utilisation de l'omalizumab fondé sur des données de facturation. L'analyse débouche sur un RCED de 521 000 \$ pour le mépolizumab jumelé aux soins usuels comparativement aux soins usuels seuls. Quant à la comparaison entre l'omalizumab et le mépolizumab, l'analyse du PCEM indique que le mépolizumab est moins couteux que l'omalizumab. Pour que l'option du mépolizumab jumelé aux soins usuels corresponde aux seuils de disposition à payer de 100 000 \$ l'AVAQ et de 50 000 % l'AVAQ comparativement aux soins usuels seuls, le prix du mépolizumab devrait diminuer dans une proportion respective de 80 % et de 89 %. Pour les provinces et les territoires qui remboursent l'omalizumab, il est à noter que le mépolizumab est moins couteux que l'omalizumab (d'après les prix courants) dans le sous-groupe de patients atteints d'asthme grave qui sont admissibles à ces deux traitements, s'il est prévu que plus de ■■■■ flacons d'omalizumab seront utilisés par administration. Néanmoins, une incertitude considérable plane sur la question de l'efficacité et de l'innocuité comparative de ces deux médicaments.

## 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 à propos du mépolizumab. 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 (clarification)

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun