

DUPIXENT^{MC}

Asthme grave

Avis transmis au ministre en août 2022

Marque de commerce : Dupixent

Dénomination commune : Dupilumab

Fabricant : SanofiAven

Forme : Solution pour injection sous-cutanée (stylo)

Teneur : 175 mg/ml (1,14 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire le stylo de Dupixent^{MC} à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave, présentant ou ayant présenté :
 - une concentration sanguine d'éosinophiles d'au moins 150 cellules/microlitre ($0,15 \times 10^9/l$) au moment d'amorcer le traitement avec un agent biologique indiqué pour le traitement de l'asthme grave;
et
 - des symptômes qui ne sont pas maîtrisés malgré un traitement optimal. Par traitement optimal, on entend une utilisation quotidienne d'un corticostéroïde inhalé à une dose équivalant à 1 000 mcg ou plus de propionate de fluticasone, d'un agoniste β_2 à longue action et l'essai d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes ou d'un antimuscarinique à longue action en inhalation;
et
 - au moins deux exacerbations dans la dernière année nécessitant l'usage d'un corticostéroïde systémique ou une augmentation de la dose de ce dernier chez les patients qui en reçoivent de façon continue.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Lors de la demande initiale, le médecin doit fournir le nombre d'exacerbations dans la dernière année, comme défini précédemment, et le résultat à l'un des questionnaires suivants :

- *Asthma Control Questionnaire (ACQ);*
ou
- *Asthma Control Test (ACT);*
ou
- *St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ);*
ou
- *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).*

Lors des demandes subséquentes, le médecin doit fournir les données qui permettent de démontrer les effets bénéfiques du traitement par rapport aux valeurs de base, soit :

- une diminution de 0,5 point ou plus au ACQ;
ou
- une augmentation de 3 points ou plus au ACT;
ou
- une diminution de 4 points ou plus au SGRQ;
ou
- une augmentation de 0,5 point ou plus au AQLQ;
ou
- une réduction d'au moins 50 % des exacerbations annuelles.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Les autorisations sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

- ◆ pour le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'asthme grave nécessitant l'utilisation d'un corticostéroïde oral de façon continue depuis au moins 3 mois.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit confirmer une diminution de la dose d'entretien de corticostéroïde équivalant à 10 mg ou plus de prednisone ou d'au moins 50 % par rapport à celle donnée avant le début du traitement avec le dupilumab.

Les autorisations sont données à raison d'une dose initiale maximale de 600 mg, suivie d'une dose maximale de 300 mg toutes les 2 semaines.

| |
|---|
| <p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).</p> |
|---|

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 (IL-4) et de l'interleukine-13 (IL-13), cytokines en cause dans l'inflammation de type 2 (T2), laquelle inclut notamment l'asthme éosinophilique et allergique. Le dupilumab est indiqué notamment « en traitement d'entretien d'appoint chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme sévère de type 2/de phénotype éosinophilique ou nécessitant une corticothérapie orale ». La seringue préremplie de dupilumab est déjà inscrite sur les listes des médicaments à la section des médicaments d'exception pour le traitement de la dermatite atopique chez les adolescents et les adultes. Actuellement, 2 agents biologiques, tous 2 inhibiteurs de l'interleukine-5 (anti-IL-5), sont inscrits sur les listes à titre de médicaments d'exception pour le traitement des adultes atteints d'asthme éosinophilique grave, soit le benralizumab (Fasenra^{MC}) et le mépolizumab (Nucala^{MC}). La décision du ministre est en sursis pour l'inscription des 2 teneurs de la solution injectable sous-cutanée (S.C.) de dupilumab en seringue préremplie [175 mg/ml (1,14 ml) et 150 mg/ml (2 ml)], de même que pour le stylo auto-injecteur à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) ([INESSS 2021](#)).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de la solution injectable S.C. en stylo auto-injecteur à usage unique de dupilumab à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) pour le traitement de l'asthme grave. Mentionnons que la monographie de produit précise que le stylo auto-injecteur est destiné uniquement aux adultes et aux adolescents âgés de 12 ans ou plus. Les différentes formes de dupilumab évaluées par l'INESSS sont présentées dans le tableau récapitulatif suivant.

Tableau récapitulatif des différentes formes de dupilumab évaluées par l'INESSS

| | Dupixent^{MC} | | | |
|---|---|--|--|---|
| Forme | Solution pour injection sous-cutanée | | | |
| Présentations | Stylo auto-injecteur | Seringue préremplie | Seringue préremplie | Stylo auto-injecteur |
| Doses | 200 mg | 200 mg | 300 mg | 300 mg |
| Teneurs | 175 mg/ml (1,14 ml) | 175 mg/ml (1,14 ml) | 150 mg/ml (2 ml) | 150 mg/ml (2 ml) |
| Indications et statut d'inscription aux listes des médicaments | | | | |
| Asthme éosinophilique grave | Non inscrit : en cours d'évaluation | Non inscrit : le ministre sursoit à sa décision (2021-07-07) | | |
| DA (12 ans ou plus adolescents/adultes) | Non inscrit : en cours d'évaluation | Inscrit | Inscrit | Non inscrit : le ministre sursoit à sa décision (2021-11-10) |
| DA pédiatrie (6-11 ans) | Non inscrit : non évalué, le stylo n'étant pas destiné aux enfants de moins de 12 ans | Non inscrit : le ministre sursoit à sa décision. (2021-12-15) | Non inscrit : le ministre sursoit à sa décision. (2021-12-15) | Non inscrit : non évalué, le stylo n'étant pas destiné aux enfants de moins de 12 ans |

DA : dermatite atopique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du dupilumab administré par voie S.C. a déjà été reconnue par l'INESSS pour le traitement de l'asthme grave chez les patients de 12 ans ou plus ([INESSS 2021](#)), notamment sur la base des études QUEST (Castro 2018), VENTURE (Rabe 2018) et Wechsler (2020). Ces études principales ont été effectuées avec les seringues préremplies de dupilumab et il a été jugé que la formulation de dupilumab contenue dans le stylo auto-injecteur est la même que celle de la seringue préremplie.

Santé Canada a approuvé le stylo auto-injecteur à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) en s'appuyant sur des données internes. Dans la présente évaluation, l'absence d'étude clinique a été jugée acceptable pour ce produit, puisque la composition, la concentration et la conservation de la solution contenue dans le stylo auto-injecteur ont été jugées identiques à celles de la solution présente dans la seringue préremplie. Les propriétés physico-chimiques de ces produits sont par ailleurs identiques.

Besoin de santé

Actuellement, le dupilumab n'est pas inscrit sur les listes pour le traitement de l'asthme grave. Les seuls agents biologiques qui en ont l'indication de paiement sont le benralizumab et le mépolizumab. Toutefois, malgré le recours à ces 2 agents chez les adultes, certains patients n'y répondent pas ou ne sont pas admissibles, en particulier les adolescents. En raison d'un besoin de santé non comblé pour cette dernière population notamment, l'INESSS a récemment émis une recommandation d'inscription pour les 2 teneurs de seringues préremplies de même que pour le stylo auto-injecteur de dupilumab à la teneur de 150 mg/ml (2 ml) ([INESSS 2021](#)). Le besoin de santé demeure le même qu'en [2021](#), puisque la décision est en sursis. Advenant l'inscription de ces produits sur les listes, le stylo à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) représenterait une option supplémentaire de traitement. Ce dispositif pourrait faciliter l'autoadministration pour certains patients de 12 ans ou plus, chez qui la dose de 200 mg est requise. Le stylo peut être un dispositif préféré par certains patients. La disponibilité du stylo auto-injecteur pourrait être intéressante pour les patients ayant l'appréhension des aiguilles.

Perspectives du patient et du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou d'associations ni de cliniciens.

En conclusion, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la solution injectable S.C. de dupilumab sous forme de stylo auto-injecteur à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) pour le traitement de l'asthme grave.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti du stylo auto-injecteur à usage unique de dupilumab à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) est de 938,36 \$. Son prix est identique à celui de la seringue préremplie de dupilumab de même teneur évaluée récemment pour cette indication ([INESSS 2021](#)). Lors de cette évaluation, 2 analyses ont été effectuées pour évaluer l'efficacité du dupilumab. Les constats de ces analyses demeurent et s'appliquent à ce stylo auto-injecteur. À titre de rappel, pour la population adulte, bien que le coût de traitement du dupilumab semble somme toute comparable à celui des agents biologiques anti-IL-5 (benralizumab et mépolizumab), son efficacité n'a pas pu être évaluée adéquatement, faute de données comparatives robustes. Pour la population adolescente, malgré le fait qu'il existe des données qui suggèrent un bénéfice-risque favorable au dupilumab, l'ampleur de ce bénéfice reste toutefois incertaine. C'est pourquoi son efficacité non plus n'a pu être évaluée adéquatement. Rappelons que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

suivant cette recommandation, le ministre de la Santé a sursis à sa décision. Par conséquent, la seringue préremplie n'est pas inscrite sur les listes des médicaments pour cette indication.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Analyse d'impact budgétaire

En raison du prix identique du stylo auto-injecteur et de la seringue préremplie de dupilumab, et comme aucun accroissement de marché n'est prévu au vu de son remboursement, les constats de l'analyse d'impact budgétaire effectuée lors de l'évaluation précédente demeurent et s'appliquent à ce stylo auto-injecteur ([INESSS 2021](#)). Pour rappel, des coûts additionnels d'environ 8,2 M\$, ou d'environ 5,3 M\$ en tenant compte de la mesure du patient d'exception, pourraient être engendrés sur le budget de la RAMQ dans les 3 premières années suivant l'inscription des seringues et stylos auto-injecteurs de dupilumab.

CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES CRITÈRES PRÉVUS PAR LA LOI

Il est recommandé au ministre d'inscrire le stylo auto-injecteur à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) de dupilumab sur les listes des médicaments pour le traitement de l'asthme grave, à certaines conditions. Cet avis repose sur les éléments suivants :

- La valeur thérapeutique du dupilumab par voie S.C. a déjà été reconnue pour le traitement de l'asthme grave chez les patients âgés de 12 ans ou plus.
- La commercialisation du dupilumab en stylo auto-injecteur a été autorisée notamment sur la base d'une comparaison des solutions de dupilumab contenues dans le stylo et dans la seringue préremplie. La composition, la teneur et la conservation de la solution contenue dans le stylo auto-injecteur de dupilumab sont identiques à celles de la solution pour injection contenue dans la seringue préremplie.
- Le stylo auto-injecteur de dupilumab représenterait une option supplémentaire chez les personnes de 12 ans ou plus, pour qui la dose de 200 mg est recommandée.
- Le prix de vente garanti du stylo auto-injecteur à usage unique de dupilumab est identique à celui de la seringue préremplie de dupilumab de même teneur évaluée récemment pour cette indication ([INESSS 2021](#)). Lors de cette évaluation, l'efficacité du dupilumab n'a pas pu être évaluée adéquatement. Rappelons que suivant cette recommandation, le ministre de la Santé a sursis à sa décision. Par conséquent, la seringue préremplie n'est pas inscrite sur les listes des médicaments pour cette indication.
- En raison du prix identique du stylo auto-injecteur et de la seringue préremplie de dupilumab, les constats de l'analyse d'impact budgétaire effectuée lors de l'évaluation précédente demeurent et s'appliquent à cet autre stylo auto-injecteur ([INESSS 2021](#)).

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Le dupilumab est aussi indiqué dans le traitement de la DA et est inscrit sur les listes pour les 2 teneurs de seringues préremplies. Une recommandation d'inscription pour le stylo pour injection S.C. de 150 mg/ml (2 ml) a été émise par l'INESSS ([INESSS 2021](#)). Le stylo auto-injecteur à la teneur de 175 mg/ml (1,14 ml) est en cours d'évaluation pour le traitement de cette condition.
- Le 28 juin 2022, la négociation avec l'Alliance pancanadienne pharmaceutique (pCPA) a pris fin pour cette indication, et ce, sans qu'il n'y ait d'entente d'inscription.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Nucala^{MC} (mépouliumab) et Fasentra^{MC} (benraliiumab)

Dans un souci de concordance, si le dupilumab est inscrit sur les listes des médicaments, il est également recommandé de modifier l'indication reconnue pour le paiement du mépouliumab (Nucala^{MC}) et du benraliiumab (Fasentra^{MC}) pour l'asthme éosinophilique grave tel que proposé dans la section d'informations complémentaires à la recommandation ([INESSS 2021](#)).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Castro M, Corren J, Pavord I, et coll.** Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018; 378:2486-96.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Dupixent^{MC} – Asthme grave. Québec, Qc INESSS; 2021 : disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2021/Dupixent_Asthme_2021_05.pdf.
- **Rabe K, Nair P, Brusselle G, et coll.** Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018; 378:2475-85.
- **Sanofi-Aventis Canada Inc.** Dupixent^{MC}. Monographie de produit. 2022/01/13. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061375.PDF
- **Wechsler M, Ford L, Maspero J, et coll.** Dupilumab long-term safety and efficacy in patients with asthma: LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. Presented at the 30th International Congress of the European Respiratory Society (ERS); Virtual Congress; September 7–9, 2020.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquentment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).